

LA CUTI-RÉACTION

A LA

TUBERCULINE

Etude clinique anatomo-pathologique et critique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mardi 21 juillet 1908 à 1 heure

PAR

EDOUARD OPPERT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Président	M. RAYMOND, professeur.
Juges.	MM. HUTINEL, professeur.
	CHANTEMESSE, professeur.
	CASTAIGNE, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
G. JACQUES, EDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

A LA MÉMOIRE ILLUSTRE

DE MON PÈRE

JULES OPPERT

Assyriologue

1825-1905



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153314_0018

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RAYMOND

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARFAN

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

M. le Professeur LANNELONGUE

M. le Docteur VILLEMIN

M. le Docteur DUFLOCQ (*in-memoriam*)

M. le Docteur DREYFUS-BRISAC (*in-memoriam*)

M. le Professeur RECLUS

INTERNAT PROVISOIRE

M. le Docteur VARIOT

M. le Professeur Agrégé HALLOPEAU

M. le Docteur VOISIN

M. le Docteur FELIZET

M. le Docteur Georges BROUARDEL

INTERNAT

M. le Professeur POZZI

M. le Docteur TALAMON

M. le Docteur BARTH

M. le Professeur RAYMOND

M. le Professeur Agrégé CLAUDE

M. le Professeur Agrégé MARFAN

A MES AUTRES MAITRES

MM. les Docteurs TROISIER, BELIN, AVIRAGNET, SERGENT,
PAPILLON, LEREBoullet, Jean-Louis FAURE, MAUCLAIRE, PROUST,
DOMINICI, BINOT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RUBENS HIRSCHBERG

MEIS ET AMICIS

Les longues années d'hôpital nous ont fait connaître et apprécier bien des Maîtres. Nous avons essayé de recueillir les éléments de notre modeste savoir médical dans les causeries familières au lit du malade où nos Maîtres nous transmettent le meilleur de leur science clinique. Que nos Maîtres reçoivent l'expression collective de notre profonde gratitude.

Nous saluons respectueusement la Mémoire de nos premiers Maîtres disparus, deux cliniciens d'élite, le docteur Dreyfus-Brisac et le docteur Paul Duflocq. Mme Duflocq nous a honoré de sa bienveillante sympathie après la mort prématurée de son regretté mari. Qu'elle accepte ici l'hommage de notre reconnaissance émue.

M. le Professeur Raymond, après nous avoir donné de nombreuses marques d'affectueuse et de paternelle sollicitude, a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Que notre éminent Maître daigne accepter ce faible témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

C'est M. le Professeur Agrégé Marfan qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Il nous a aidé de ses conseils et de ses documents ; il a mis les malades de son service à notre disposition. Il a su nous communiquer son enthousiasme pour les études biologiques. Nous espérons qu'il trouvera dans les lignes qui suivent le reflet de ses idées si riches en aperçus d'une rare originalité. C'est la plus grande marque de respectueuse estime et de sincère gratitude que nous puissions lui donner.

Notre meilleur ami et dévoué compagnon d'études, le docteur Rubens Duval, a bien voulu se charger de l'examen histologique et de la rédaction du chapitre d'anatomie pathologique. Nous serions suspects de partialité si nous lui décernions tous les éloges

qu'il mérite. Nous lui adressons de tout cœur les remerciements les plus affectueux.

Notre collègue Du Castel, interne actuel de M. Marfan, et ses externes, nous ont facilité notre tâche de leur mieux. Nous les en remercions vivement.

M. Bessin a bien voulu se charger de dessiner notre planche. Nous le remercions de l'obligeance et du soin qu'il a apportés dans l'exécution du travail que nous lui avons confié.

Enfin il nous est particulièrement agréable de saisir cette occasion pour remercier très affectueusement notre beau-frère, M. le docteur Rubens Hirschberg, de tout ce que nous lui devons au point de vue médical.

INTRODUCTION

Notre Maître M. le docteur Marfan, désireux de se rendre compte de la valeur diagnostique, des méthodes nouvelles de tuberculino-diagnostic, nous proposa d'étudier la question dans son service de l'Hôpital des Enfants malades. Nous avons essayé dans notre travail d'apporter une faible contribution à la solution des nombreux problèmes que suscitent cette intéressante question.

Depuis les travaux de Koch en 1890-91 sur la tuberculine on sait que cette toxine possède une certaine valeur diagnostique chez l'homme et chez l'animal. Cependant beaucoup de médecins se refusaient à l'emploi de la méthode hypodermique qui au point de vue thérapeutique avait laissé de mauvais souvenirs.

L'année 1907 a vu naître presque simultanément deux nouveaux procédés de réaction à la tuberculine qui ont de suite retenu l'attention des cliniciens et des expérimentateurs à cause de leur simplicité et de leur caractère objectif.

Mais la cuti et l'ophtalmo-réaction ne sont pas seulement des moyens cliniques de diagnostic de la tuberculose. Elles traduisent inégalement une réaction d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, elles sont une manifestation d'allergie.

Ces réactions posent la question d'immunité et leur étude peut fournir quelques points de vue nouveaux sur la résistance de l'organisme à la toxi-infection tuberculeuse.

Von Pirquet (1) auquel revient le mérite d'avoir provoqué la

1. Von Pirquet. Tuberkulindiagnose durch Kutane Impfung (Séance de la Soc. méd. de Berlin du 8 mai 1907). *Berliner Klin. Wochenschr.* 1907, n^{os} 20-22.

cutiréaction à la tuberculine chez l'homme a été amené à faire cet essai par ses études antérieures sur la maladie du sérum antidiphthérique et la vaccine.

Déjà en 1905 Von Pirquet et Schick discutaient avec M. Marfan (1) sur les effets de la réinjection de sérum antidiphthérique qui provoque chez l'homme une réaction accélérée, renforcée, raccourcie. Cette loi de la réaction accélérée, renforcée, raccourcie, serait une loi tout à fait générale qui s'appliquerait à toutes les réinfections et réintoxications. La revaccination en offre un exemple. Nos auteurs avancent qu'elle se vérifie aussi quand on fait des injections répétées de tuberculine à un tuberculeux ou de malléine à un morveux. Toutefois il y a une différence entre la réaction de l'organisme après introduction de microbes et sa réaction après introduction de toxine ou de sérum ; dans le premier cas la réaction est d'autant plus faible, dans le second d'autant plus forte qu'elle apparaît plus tôt.

M. Marfan a montré que l'on pouvait voir apparaître des accidents sériques quelques instants ou quelques heures après une première injection chez des sujets qui n'avaient pas reçu d'injection antérieure. On a constaté des faits analogues pour la tuberculine, toutes choses égales d'ailleurs.

Si nous nous étendons quelque peu sur des phénomènes qui semblent n'avoir qu'un rapport éloigné avec la cutiréaction c'est pour faire apercevoir la pathogénie de cette cutiréaction, c'est pour montrer la suite coordonnée des recherches de Von Picquet et énoncer la loi générale encore hypothétique dont il a essayé de vérifier successivement des points particuliers.

Von Pirquet et Schick (2) pensent qu'une substance pathogène (microbe, toxine ou sérum) introduite dans l'organisme provoque immédiatement les réactions qui aboutissent à la formation des anticorps destinés à détruire ou à neutraliser cette substance. Mais la maladie ne commence, c'est-à-dire les symptômes n'apparaissent

1. Marfan. L'anaphylaxie pour le sérum et les travaux de MM. von Pirquet et Schick. *Revue Mens. des Mal. de l'Enf.* Août 1905.

2. Von Pirquet et Schick. *Die Serumkrankheit*. Wien, 1905.

raissent, que lorsque la modification de la substance pathogène atteint un certain degré.

Dans l'organisme qui a subi une première atteinte, les anticorps ont déjà été formés : quand la même substance pathogène est introduite pour la seconde fois : ou bien la réaction a lieu immédiatement, si les anticorps existent encore en quantité suffisante, ou bien, si les anticorps ont disparu, l'organisme a conservé la capacité de les reformer plus rapidement et les symptômes apparaissent plus tôt que la première fois, mais non pas immédiatement.

Il nous a paru intéressant de rappeler que les premiers jalons de la théorie de la formation des anticorps applicable à ces phénomènes, et à laquelle se rallie M. Marfan, ont été posés en 1903.

Nous verrons dans quelle mesure on peut interpréter le mécanisme de la cuti-réaction au moyen de cette théorie.

Un travail sur la cuti-réaction comporte trois parties : un exposé historique et critique des faits expérimentaux et cliniques, une étude clinique personnelle, une étude de contrôle expérimental chez l'animal.

Nous n'avons pu jusqu'ici mettre au point que les deux premières parties de ce travail, le temps nous ayant manqué pour y ajouter la troisième. Nous comptons entreprendre ces recherches plus tard sur les conseils de notre Maître M. Marfan.

Dans la partie personnelle de notre travail nous nous sommes exclusivement préoccupés d'étudier en elle-même la cuti-réaction, d'en confirmer ou d'en infirmer la valeur diagnostique, de la comparer avec l'ophtalmo-réaction. Nous nous sommes persuadés que c'est une méthode d'une simplicité extrême, d'innocuité absolue, de signification réelle, à la portée de n'importe quel praticien de ville ou de campagne. Nous n'avons pas multiplié les épreuves sur le même sujet sauf dans un petit nombre de cas, nous n'avons pas fait de sous-cuti-réactions, cette méthode semblant avoir fait ses preuves et étant d'une innocuité discutable. C'est parce que l'oculo-réaction nous a paru avoir des inconvénients notoires de nature à empêcher sa diffusion dans la clientèle extra-hospitalière et son admission définitive dans la pratique courante, que nous

l'avons abandonnée. Nous nous sommes placés dans les conditions d'information les plus sûres, en observant avec soin les cas, en les suivant longtemps, en confirmant nos réactions et les appréciations cliniques par des constatations nécropsiques. Il nous a semblé que la cuti-réaction avait la valeur d'un argument *anatomique* dont on devra tenir compte dans l'établissement d'un diagnostic clinique douteux et que l'on se trouvera bien d'adjoindre à la clinique cette épreuve élégante, sûre et sans danger aucun, nous dirons même sans inconvénient pour le malade.

On a eu tendance à vouloir se faire trop rapidement une opinion définitive et des conclusions prématurées ont été émises sur la valeur positive ou négative de l'oculo-réaction. Saluée d'enthousiasme dès sa naissance cette méthode mérite-t-elle les acclamations qu'on ne lui a pas ménagées ? Peut-être demain taxera-t-on d'exagération ceux qui l'ont qualifiée de merveilleuse. Du reste ses plus fervents admirateurs brûlent déjà ce qu'ils avaient adoré et inclinent vers la cuti-réaction. Les contre-indications nombreuses de l'ophtalmo-réaction, ses réponses infidèles en apparence lui ont valu sans contrôle suffisant des détracteurs convaincus de la première heure. Elle ne mérite, croyons-nous, ni cet excès d'honneurs ni cette indignité.

Mais n'anticipons pas. Laissons les observations s'accumuler, les idées générales se dégager. Le temps fera son œuvre et mettra les choses au point. On jugera alors la question sans parti pris, dans l'intérêt scientifique et dans celui du malade que l'on doit toujours mettre au premier rang.

Moins que personne nous n'émettons la prétention d'avoir en quelques mois d'étude jugé la question. Nous apportons simplement une modeste contribution au travail de situation exacte de la méthode dans le cadre scientifique et pratique.

Les réactions locales à la tuberculine, cutanée et conjonctivale chez l'homme et chez l'animal, ont le mérite d'ouvrir des points de vue nouveaux sur le vaste champ d'études de l'immunité et si elles peuvent contribuer, dans une mesure si faible soit-elle, à faire germer la bonne graine antituberculeuse, elles n'auront pas démerité de la valeur qu'on leur attribue.

PREMIÈRE PARTIE

SPÉCIFICITÉ BIOLOGIQUE DES RÉACTIONS LOCALES A LA TUBERCULINE

(Etude historique et critique)

Nous nous sommes proposés dans le chapitre qu'on va lire d'étudier dans quelle mesure la théorie qui considère les réactions locales à la tuberculine comme le résultat du conflit des anticorps et de la toxine se justifie par les faits. Cette conception générale suppose l'existence d'un anticorps uni-spécifique, l'anti-tuberculine et implique la spécificité biologique ou expérimentale des réactions de l'homme ou de l'animal à la tuberculine.

Nous exposerons les recherches les plus récentes sur l'anti-tuberculine et tenterons un essai critique des expériences entreprises par les partisans ou les adversaires de la spécificité générale ou locale à la tuberculine chez l'homme et chez l'animal.

Dans une vue d'ensemble nous essaierons de synthétiser les idées recueillies au cours de cette analyse laborieuse. Nous croyons devoir ajouter que les auteurs se placent à des points de vue tellement différents, tellement particuliers, que souvent il n'existe pas le moindre rapport apparent entre leurs recherches, et la mention sèche d'un résultat expérimental ne permet pas toujours de deviner l'idée directrice qui a présidé à ces recherches.

Conception de Nicolle sur les anticorps. L'allergie de Von Pirquet. — L'anaphylaxie de Richet

A l'heure actuelle avec Nicolle (1) voici comment on peut se représenter le conflit des antigènes avec l'économie et la formation des anticorps artificiels.

L'immunité acquise représente une propriété de l'organisme, préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène *à moins de frais* que l'organisme normal, ou même arrive à le détruire quand ce dernier demeurerait totalement impuissant. Dans l'immunité type cette destruction s'opère *silencieusement*, c'est-à-dire sans aucune réaction appréciable.

L'hypersensibilité acquise représente une propriété de l'organisme, préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène *à plus de frais* que l'organisme normal — ou même succombe au cours de la destruction quand ce dernier finirait par résister. Dans l'hypersensibilité type, la destruction s'opère très *« bruyamment »* au point de revêtir quelquefois le caractère d'un phénomène *« explosif »*.

Bien que diamétralement opposées en soi, l'immunité et l'hypersensibilité peuvent cependant coexister chez un même sujet, voire s'y succéder (souvent à plusieurs reprises).

Les antigènes se caractérisent par leur pouvoir d'engendrer les anticorps. Parmi les antigènes, seules les endotoxines et les toxines solubles nous intéressent.

Les antigènes subissent de la part de l'organisme une véritable *digestion* et tout acte digestif exige le concours successif d'une coaguline et d'une lysine. La même conception s'impose d'autant mieux pour expliquer le mode d'action des anti-corps normaux que ceux-ci nous apparaissent toujours sous les formes *exclusives* de coagulines et de lysines.

Nous voici en mesure de mieux comprendre l'hypothèse de

1. M. Nicolle. Une conception générale des anticorps et de leurs effets
Ann. Inst. Pasteur, juill-sept. 1907.

Von Pirquet (1) qui attribue la cuti-réaction à l'élaboration d'anticorps, ou mieux au conflit de la toxine tuberculinique et des anticorps formés par l'organisme. Sa thèse a le mérite d'une conception générale. Elle ne se limite pas étroitement aux réactions à la tuberculine (cuti ou ophtalmo), mais englobe les érythèmes sériques consécutifs à l'injection de sérum de cheval, et la réaction accélérée qui se présente sous forme d'une papule précoce chez le revacciné. Cette manière différente de réagir à la seconde injection qui suppose nécessairement chez le sujet qui réagit la présence d'antitoxine sous une forme quelconque, (sensibilisatrice agglutinine coaguline etc.), est désignée par le terme général d'*allergie* (ἄλλος ἐργασία, autre réaction, par opposition à protergie, première réaction).

C'est une modification de la faculté de réagir caractéristique vis-à-vis des poisons ou des toxines. Elle présuppose un stade d'immunisation antérieure, une création ex nihilo demeurant incompréhensible. La production d'anticorps se double de l'apparition d'une électivité bien connue vis-à-vis de l'antigène correspondant. L'économie animale recèle donc son « fonds » d'anticorps indifférents c'est-à-dire *multispécifiques*, dont une proportion se multiplie et deviennent *électifs*, c'est-à-dire *unispécifiques*, au cours du traitement par les antigènes (Nicolle).

Charles Richet (2) a montré la propriété curieuse que possèdent certains poisons d'augmenter au lieu de diminuer la sensibilité de l'organisme à leur action. Cette sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison, Ch. Richet l'appelle *Anaphylaxie* (3) (ἔκχ : en arrière πρόστασις : protection). L'animal anaphylactisé est tué par une dose faible alors que cette même dose inoculée à un animal non injecté précédemment est

1. Von Pirquet. Klinische Studien ueber Vaccination und Vaccinale Allergie. *Wien. Deuticke*, 1907.

Von Pirquet Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. *Wien. Med. Woch.* n. 28. 1907.

2. Ch. Richet et Portier. De l'action anaphylactique de certains venins. *Bull. Soc. Biol.* 15 fév. 1902.

3. Lépine, l'Anaphylaxie, *Sem. Méd.* 1^{er} mars 1905, n. 9, p. 97.

à peu près inoffensive. C'est avec l'extrait de tentacules d'actinies que M. Richet avait pratiqué ses expériences sur le chien.

Ces phénomènes d'hypersensibilisation n'ont pas été seulement constatés dans l'intoxication par le poison des actinies et dans la maladie du sérum. Strauss et Gamaleia, (1) Courmont, (2) Babès et Proca, (3) les ont trouvés au cours d'injections de tuberculine. C'est un fait bien établi qu'un cobaye, qui d'ordinaire ne fait aucune réaction à une première injection de tuberculine, meurt d'une réinjection même pratiquée à très faible dose. C'est ce qui est malheureusement survenu, chez des milliers d'hommes, après les premiers essais thérapeutiques de Koch en 1890-91.

Des études de Knorr sur la toxine tétanique, de Finger et Lândsteiner pour la syphilis, de Behring et Kitashima pour la diphtérie, de Wolff-Eisner pour la fièvre des foins, de V. Pirquet et Schick pour la vaccine, il ressort que l'*anaphylaxie se développe parallèlement à l'immunité*. Et en désignant par *allergie* la modification de l'organisme de l'animal qui est anaphylactisé, Von Pirquet a eu l'idée de montrer la relation entre ces deux propriétés en apparence antagonistes, l'anaphylaxie et l'immunité (4).

Nous pensons qu'il était utile pour la clarté de la description d'attribuer leur valeur exacte à ces termes encore nouveaux.

La cuti-réaction peut-elle être considérée comme phénomène d'hypersensibilité acquise ?

La cuti et l'oculo réactions sont-elles des phénomènes d'hypersensibilité locale ou d'anaphylaxie ?

1. Strauss et Gamaleia, Recherches expérimentales sur la tuberculose. *Arch. de méd. expérin.* III, juill 1899.

2. Courmont, Etudes sur subst. solubles prédisp. à l'action pathog. de leurs microbes producteurs. *Rev. médecine* 1891, n. 10.

3. Untersuchungen über die Wirkung der tuberkelbacillen und über gegenwirkende, Substanzen, *Zeitsch. für Hygiene* XXIII, p. 331.

4. Henri Lemaire, Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents sérotoxiques, *Thèse Paris*, 1907.

Les dermatologistes ont constaté *de visu* la réaction locale des tissus tuberculeux après sous cuti-réaction. Les lupiques en offrent un exemple frappant. Milian a rappelé que la genèse de la méthode diagnostique à la tuberculine se trouve dans cette constatation.

Moro et Doganoff, Pfaundler, Oppenheim ont montré des réactions locales chez des enfants atteints de scrofulides ou de tuberculides.

Bandler et Kreibich (1) ne mentionnent pas de réactions spéciales chez 24 porteurs de dermatoses tuberculeuses éprouvés à la cuti-réaction.

Quoiqu'il en soit le fait de la possibilité de la réaction locale existe.

Nous-mêmes avons observé des faits de sensibilisation.

Il semble qu'on doive considérer comme tels les cuti-réactions positives, qui se produisent après une première épreuve négative. Si l'on arrivait par ce moyen à provoquer toujours des réactions positives, la valeur diagnostique de cette vaccination tomberait à zéro. Il n'en est rien cependant et cette sensibilisation ne se produit que chez le tuberculeux.

Toutefois nous devons faire remarquer, conformément à la doctrine de l'anaphylaxie, que l'accumulation ou l'exagération des doses de tuberculine peuvent entraîner en injection sous-cutanée des réactions positives. Il est probable qu'un sujet sain, indemne de tuberculose, recevant une forte dose de un à deux milligrammes ou davantage suivant sa susceptibilité à la première injection présentera une réaction thermique. Claisse (2) dit qu'on peut en réitérant six fois au moins les petites doses de 2/10 de milligramme de tuberculine déterminer une réaction chez les sujets sains. Il ne faut pas oublier qu'à dose suffisante la tuberculine constitue un poison pour l'homme sain et que pour faire réagir un tuberculeux

1. Bandler und Kreibich. Erfahrungen ueber kutane tuberkulin impfungen (Pirquet) bei Erwachsenen. *Deutsche Med. Woch.*, 3 oct. 1907, p. 1629.

2. Paul Claisse. L'emploi de la tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose. *Soc. Méd. Hôp.*, 28 juin 1907, p. 689.

il y a sans doute une *dose optima*. — On sait en effet qu'on doit procéder à l'épreuve de la tuberculine d'une manière progressive parce qu'on ignore par avance la tolérance du sujet. Tel tuberculeux réagit au décimilligramme, tel autre ne réagit qu'au demi-milligramme. Il est possible qu'il faille distinguer entre la *réaction spécifique* et la *réaction toxique*.

Expliquons-nous. — A dose optima se produirait la délicate sensibilisation des anticorps spécifiques. En dépassant de beaucoup et à la première injection la dose optima cette sensibilisation serait détruite et l'irritation violente des centres nerveux thermogènes interviendrait de suite. La première serait une réaction spécifique, la seconde une réaction toxique pouvant survenir chez n'importe quel sujet.

Souques et Cawadias (1) en augmentant les doses de tuberculine de 2 10 à 5 10 de milligramme obtiennent un pourcentage très élevé de réactions chez des sujets paraissant indemnes de tuberculose et concluent à la non spécificité de la réaction.

Marcel Labbé (2) pense avec raison que ces auteurs ne sont pas fondés dans leurs conclusions car autrefois, surtout, dit-il, on a employé des doses trop fortes de tuberculine ; ou bien on a fait des injections chez des sujets qui n'étaient pas absolument apyrétiques et susceptibles de réagir à n'importe quelle substance sous la peau. On a même préconisé les injections de sérum artificiel pour remplacer la tuberculine — sans succès d'ailleurs.

L'hypothèse que nous venons de formuler s'appuie d'ailleurs sur de nombreux faits expérimentaux et rappelle avec toutes les réserves nécessaires la notion bien connue de la dose thérapeutique et de la dose toxique du médicament. La spécificité générale à la tuberculine s'appuie sur de trop nombreux faits expérimentaux (Nocard, Bauz, etc., etc.) pour qu'il soit utile d'y insister. L'hypersensibilité est démontrée aussi. Nous avons cru devoir ouvrir cette parenthèse pour éclairer ces faits de sensibilisation locale si intéressante.

1. Souques et Cawadias, *Soc. méd. des Hôp.*, 7-14-28 juin 1907.

2. Marcel Labbé, *Soc. méd. des Hôp.*, 7 juin 1907, p. 614.

Doit-on invoquer l'accumulation des doses infinitésimales de tuberculine pour expliquer ces phénomènes d'hypersensibilité tardive, c'est-à-dire la production d'une réaction positive à la 3^e épreuve après une première réaction négative et une seconde épreuve douteuse. Nous avons plusieurs fois observé cette forme de progression. La dose toxique paraissant impossible à atteindre par la simple application cutanée on sera amené à penser qu'il s'agit plutôt de sensibilisation spécifique lente dans un organisme pauvre en anticorps, incapable de forte réaction, dénotant par conséquent une résistance diminuée.

L'hypersensibilité locale est encore plus élégamment démontrée par la *reviviscence* des cuti-réactions à la suite d'injection sous-cutanée de tuberculine sur laquelle Jules Lemaire (1) a attiré l'attention.

La cuti-réaction depuis quelques jours stationnaire, ou en régression, ou complètement disparue, présente alors des dimensions plus grandes qu'au premier examen. Souvent il se produit un halo qui n'existait pas auparavant. Il ne semble pas y avoir de rapports constants entre l'intensité de cette reviviscence et l'intensité de la réaction générale provoquée par l'injection.

Quand à la suite d'une injection sous-cutanée suivie de réaction thermique on pratique une *seconde* cuti-réaction celle-ci diffère de la première par la rapidité de son évolution.

Von Pirquet (2) pratiquant des cuti-réactions chez des malades soignés par la méthode de Spengler (injections sous-cutanées de tuberculine de bovidés) avait également constaté la rapidité d'apparition des papules consécutives.

Déjà Slatineano (3), Guérin (4), Lenhartz avaient signalé quelques semaines avant Lemaire le réveil de la réaction conjuncti-

1. Jules Lemaire. Quelques points particuliers de la cuti-réaction à la tuberculine. *C. R. Soc. Biol.*, 12 oct. 1907, t. LXIII, p. 299 *Presse Méd.*, 2 nov. 1907, p. 713.

2. V. Pirquet. *Wien. Klin. Woch.*, 19 sept. 1907.

3. Slatineano. *Revista Med. Bucarest*, juin 1907.

4. Guérin. *Rec. méd. vét. d'Alfort*, 30 juillet 1907.

vale chez les sujets sains ou tuberculeux sous l'influence d'une injection sous-cutanée de tuberculine.

J. Lemaire a pu faire réapparaître une oculo-réaction complètement disparue depuis quatre jours et dans un autre cas rendre positive au bout de douze jours une oculo-réaction faite trois jours avant l'injection et restée jusque-là négative.

L. Petit (1) a constaté chez des malades non tuberculeux, une rougeur conjonctivale et caronculaire manifeste, apparue quelques heures après une injection sous-cutanée de 2 milligrammes de tuberculine. Ce phénomène ne s'accompagnait d'ailleurs jamais d'élévation thermique et 24 heures après, la rougeur oculaire avait disparu.

Cette *fausse réaction*, comme le phénomène de reviviscence, comme la réaction au foyer cutané malade sont des phénomènes de sensibilisation ou mieux d'hypersensibilité corroborés par les expériences de Calmette, M. Breton et G. Petit (2) d'après lesquelles ils concluent que la réaction locale à la tuberculine apparaît lorsque l'organisme est sensibilisé par des doses faibles de poison mais qu'elle ne se produit plus lorsque l'organisme en est saturé. Ces expériences permettent de concevoir pourquoi les cachectiques ne réagissent plus localement et ne sont plus anaphylactisables. Le serum de leur sang, où la tuberculine est si difficile à déceler, doit être saturé de poison.

De même Grosz et Aronade ont signalé, chez les tuberculins ayant atteint un haut degré d'immunisation, l'absence de cuti-réaction.

Le mécanisme de la cuti-réaction considéré comme phénomène d'hypersensibilité acquise s'explique-t-il par la théorie des anticorps ?

Tentons au moyen des idées générales et des faits que nous venons de recueillir une explication du mécanisme des réactions locales à la tuberculine.

1. L. Petit. Le diagnostic de la tuberculose par l'ophtalmo-réaction. *Th. de Lille*, Masson, 1907.

2. Calmette, Breton et G. Petit. *Soc. Biologie*, 42 oct. 1907, p. 296.

La tuberculinisation lente, naturelle de l'organisme s'opère silencieusement sans réaction appréciable, mais lorsqu'on introduit la toxine dans cet organisme traité par l'antigène naturel, c'est-à-dire déjà empoisonné par les toxines solubles ou les endotoxines sécrétées par le bacille de Koch, la destruction de l'antigène artificiel introduit sous forme de tuberculine, s'opère bruyamment. Voilà réalisé le phénomène d'hypersensibilité acquise.

Et que résulte-t-il de cette destruction bruyante, explosive même, de l'antigène?

Si l'on a fait une injection sous-cutanée de tuberculine, il se produit une réaction thermique générale, une exacerbation locale des signes d'inflammation (foyer pulmonaire, ou tuberculide cutanée), enfin une réaction à la piqure au point d'inoculation (*Stichreaktion* de Escherich et Hamburger).

Si l'on a instillé une goutte de tuberculine dans la conjonctive, c'est l'ophtalmo-réaction.

Si l'on a introduit une goutte de tuberculine dans le derme, c'est la cuti-réaction.

Si l'on interprète la cuti-réaction comme conséquence du conflit des anticorps et de l'antigène, il y a lieu de se demander si elle résulte d'une précipitation intra-capillaire par une coaguline, ou des anticorps précipitogènes. S'agit-il d'embolies capillaires éphémères, troublant mécaniquement la circulation?

L'histologie pathologique ne semble pas de cet avis, car, comme nous le verrons plus tard, la lésion se présente constituée avec des caractères très précis et non fugaces comme ceux qui se reproduisent dans les érythèmes sériques.

Aussi bien y a-t-il lieu de se demander si ce ne sont pas les corps bacillaires morts, contenus dans certaines tuberculines qui déterminent l'éclosion de ces papules de cuti-réaction, qui rappellent d'après quelques auteurs certaines lésions du derme connues sous le nom de tuberculides et dépendant de la présence de bacilles atténués ou de corps de bacilles.

Pick et Daels (1) en centrifugeant pendant 48 heures la tuber-

1. Pick et Daels. Discussion de la *Berl. Méd. Gesellschaft*, 20 janvier 1908.

culine employée par Stadelmann ont constaté à l'ultramicroscope la présence de nombreux corps de bacilles.

Von Pirquet admet simplement que la rencontre du poison nouvellement introduit et des anticorps préexistants provoque localement des phénomènes inflammatoires.

Il ne peut, à l'heure actuelle, donner une explication plus approfondie du fait. Pour lui, bien des éléments du problème restent encore insolubles. Les produits de la réaction se fixent-ils sur la cellule, ou sont-ils solubles? Sont-ils contenus dans les leucocytes? Dans quelle mesure les compléments agissent-ils? A quel moment ceux-ci interviennent-ils après l'infection? Ces questions restent ouvertes.

Wolff-Eisner (1) pense que ces réactions résultent d'immuncorps lytiques qui libèrent par lyse les poisons des bactéries ou des albumines.

Il serait élégant de pouvoir démontrer que ces réactions locales, cutanée ou conjonctivale, résultent de l'action presque exclusive et suffisante d'une coaguline, le poison restant condensé sur place, dans la conjonctive ou dans la peau. L'action lytique consécutive réduite au minimum empêche une réaction thermique générale. Dans certains cas rares cependant le poison diffuse et la réaction thermique a lieu.

D'autre part, lors de l'injection sous-cutanée la condensation produit la réaction locale à la piqure. Mais la condensation ou coagulation étant trop rapidement consommée par excès de lysine, la dissolution de l'antigène survient, la lysine diffuse dans l'économie et va impressionner les centres thermiques.

Cette vue de l'esprit serait incomplète si elle ne faisait pas intervenir secondairement le processus inflammatoire histologiquement connu de la réaction tuberculinique caractérisé par un afflux considérable de leucocytes mononucléaires. Il y a là une action particulière de la toxine ou des corps de bacilles de Koch,

1. Wolff-Eisner. Ueber Grundgesetze der Immunität. Centrabl. für Bakteriologie 1904. *Berliner, Klin. Woch.*, n. 9, 2 mars 1908, p. 457.

puisque les autres cuti-réactions sont caractérisées par l'afflux de polynucléaires.

L'antituberculine. — On n'était pas autorisé à admettre la spécificité biologique de la tuberculine avant d'avoir pu démontrer *in vitro* l'existence d'anticorps, l'existence d'une antituberculine.

La contribution expérimentale la plus féconde à la solution de ce problème est de date toute récente. Les recherches de Jousset (Bacillémie tuberculeuse) et de Lüdke de Bonome (précipitines spécifiques), Figari et Marzagalli (1) (bactériolysines), Bordet et Gengou (ambocepteurs), et beaucoup d'autres que nous n'avons pas à rappeler ici, ont permis d'aboutir à la découverte de l'antituberculine.

Wassermann et Bruck (2) déterminent la présence d'antituberculine dans les extraits d'organes tuberculeux et dans le sérum de personnes tuberculinisées. Dans les extraits d'organes sains l'ambocepteur fixateur de la tuberculine n'existe pas. C'est à l'aide de la méthode de fixation du complément que l'on a pu prouver l'existence d'une antituberculine dans les organes atteints de tuberculose. Cette méthode de fixation du complément repose sur la constatation d'une affinité de fixation spécifique entre l'antigène et l'anticorps (ambocepteur). Lors de la combinaison antigène anticorps, intervient aussi la fixation du complément, c'est-à-dire sa fixation sur le groupe complémentophile de l'ambocepteur.

Lüdke (3) rencontre rarement l'antituberculine dans le sérum des phthisiques mais dans 31 cas de tuberculose traitée par la tuberculine l'auteur a pu trouver 17 fois l'antituberculine.

Dans les cas où cet auteur décelait l'antituberculine, l'injection de tuberculine n'était suivie que de réaction thermique nulle ou légère. Mais l'antituberculine disparaissait du sérum à mesure qu'augmentait la réaction à la suite d'une réinjection de

1. Figari et Marzagalli, *Ann. del. Inst. Maragliano*, 1904. 1 (Lüdke).

2. Wassermann et Bruck, *Med. Klinik*, 1905. 55. *Deutsche, Med Woch.* 1906. 12. *Münch. Med. Woch.* 1906. 46 (Lüdke).

3. Lüdke. Tuberkulin und antituberkulin. *Muenchener Med. Woch.* n. 15-16 1908, pp. 738-856.

tuberculine. Inversement la réaction à la tuberculine était conservée quand il n'y avait pas d'antituberculine. Il semblerait donc que la diminution de la faculté de réaction de l'organisme soit en relation avec la capacité plus ou moins grande de fixation de la tuberculine par l'antituberculine.

Dans les cas avancés de tuberculose la réaction à la tuberculine et l'antituberculine font défaut. On peut l'expliquer par la disparition de la sensibilité réactionnelle, si vive quand existe une tendance marquée vers la guérison.

Dans 8 cas Lüdke a pu étudier la teneur du sérum en antituberculine avant et après les injections de tuberculine. Avant les injections il n'y avait pas d'antituberculine. Après au contraire sept des malades traités réagirent faiblement à l'injection de tuberculine et possédaient de l'antituberculine. Trois malades non tuberculeux fréquemment réinjectés ne fournirent pas d'antituberculine.

On a vu (p. 14) que le traitement tuberculinique supprime C.R.

L'entrée en scène de l'antituberculine jette quelque lumière sur l'action de la tuberculine. La formation d'anticorps amorcée par la destruction des bacilles de Koch dans l'organisme malade est activée par l'injection de tuberculine.

La neutralisation de la tuberculine par la combinaison antigène anticorps a-t-elle lieu dans le foyer malade comme le veut Wassermann? Ce n'est pas certain car Wassermann lui-même, Citron, Lüdke ont démontré l'existence d'antituberculine dans le sérum sans tuberculinisation et dans ce cas la neutralisation se fait dans le sérum, ce qui empêche peut-être la réaction locale du foyer et la réaction générale de se produire. Cependant nous l'avons dit plus haut, Lüdke a pu déceler en quantité minime d'ailleurs, de l'antituberculine dans le sérum peu de temps après l'injection de tuberculine.

La possibilité de fabriquer des anticorps est un facteur de guérison. Ce serait une erreur pour Lüdke, d'apprécier le degré d'immunité acquise d'après la quantité d'antituberculine contenue dans le sérum des phthisiques tuberculinisés et d'en tirer des conclusions pronostiques. Tandis que la teneur du sérum en

anticorps ne représente qu'une courte phase de l'immunisation, l'allergie, la faculté de réaction spécifique persiste dans les cellules sensibles de l'organisme immunisé. La résistance à la toxine obtenue par la tuberculine favorise la guérison du foyer tuberculeux local qui se cicatrise au moyen d'un processus inflammatoire non spécifique.

Voici donc trouvé un des anticorps de la tuberculine, une antituberculine. Nous savons que nous ne sommes pas actuellement en mesure d'en apprécier la qualité et la quantité à l'aide des renseignements que nous fournit le tuberculino-diagnostic sous cutané, cutané ou conjonctival.

Théorie de Wassermann et Bruck. — *Expériences de Calmette, Breton, L. Petit et Massol.* — Nous avons mentionné chez Min faisant la théorie à l'aide de laquelle ces auteurs expliquent le mécanisme des réactions locales (au foyer malade).

Toute la tuberculine circulant dans le sang vient se concentrer au niveau de la région atteinte attirée localement par une substance d'affinité spécifique, l'antituberculine.

La réaction spécifique serait due à ce que celle-ci est attirée par son anticorps au sein des tissus malades et y détermine les lésions décrites. L'absence de cette réaction spécifique serait due à ce que le sérum contenant un excès d'anticorps, la tuberculine se trouve neutralisée.

Calmette, Breton et L. Petit (1) ont institué une série d'expériences pour vérifier cette théorie, d'abord en montrant qu'il n'existe pas de tuberculine dans le sérum des cachectiques. Ces auteurs ne purent provoquer d'ophtalmo-réaction avec du sérum provenant d'un tuberculeux cachectique.

Cette expérience ne paraît pas probante car, s'il existe de la tuberculine dans le sang de ces malades, elle doit être à un état de dilution extrême par rapport à la masse totale du sang. On n'en peut recueillir avec quelques centimètres cubes de sérum qu'une portion infinitésimale et insuffisante pour provoquer une réaction même conjonctivale. D'ailleurs dix centimètres cubes du

1. Léon Petit, *loco cit.*

sérum de phthisique avancé ne tuent pas le cobaye. Il est évident que l'expérience suivante doit réussir à cause de l'état de concentration du poison par rapport au liquide précédent.

En effet ces auteurs mélangent 4 gouttes de ce même sérum de cachectique à une goutte de tuberculine au 1/100 et provoquent des réactions positives. Puis ils concluent.

La tuberculine n'est donc pas neutralisée par l'anticorps supposé contenu dans le sérum des malades tuberculeux à l'ultime période. Mais les cachectiques aux approches de la mort réagissent mal ou pas du tout à l'instillation conjonctivale parce qu'ils ont très peu d'anticorps à leur disposition.

Dans une troisième expérience Calmette tuberculine fortement un lapin et recueille trois semaines après son sérum. Ce sérum seul ou mélangé à des doses variables de tuberculine de Lille est instillé. Le sérum qui ne provoque pas de réaction — n'empêche pas la tuberculine d'agir, par conséquent il ne s'est pas produit dans le sang du lapin d'anticorps spécifiques capables de neutraliser *in vitro* la tuberculine. La méthode employée n'a peut-être pas permis de les déceler.

Ces expériences ne détruisent pas l'hypothèse de Wassermann et Bruck difficilement applicable d'ailleurs à la cuti-réaction qu'on ne saurait représenter comme un tissu malade, comme un foyer de tuberculose au sens histologique du mot.

Cependant l'attraction de l'antituberculine par la tuberculine, par une sorte de chimiotaxie positive, expliquerait l'absence paradoxale d'antituberculine dans le sang lors de réaction positive.

On ne doit pas oublier du reste que Wassermann et Bruck ont émis leur hypothèse pour interpréter le mécanisme de la réaction thermique de l'injection sous-cutanée et non celui de la cuti ou de l'oculo-réaction.

Voici l'hypothèse qu'émirent plus récemment Wassermann (1) et Citron (2) pour expliquer le mécanisme de l'ophtalmo-réaction. Une cellule qui sous l'influence d'un agent infectieux a formé des

1. Wassermann, *Deutsche Méd. Woch.*, n. 48, 1907.

2. Citron, *Berl. Méd. Gesellsch.*, 24 juill. 1907.

anticorps formera des anticorps plus facilement, plus activement lors d'une irritation renouvelée de cet agent infectieux, sous un volume même beaucoup plus petit, qu'une autre cellule jamais entrée en contact avec cet agent infectieux. Il en résulte une hypersensibilité temporaire de la cellule pour cet antigène. Ainsi l'oculo-réaction s'explique par une formation locale d'anticorps. Cette théorie qui s'applique aussi à la cuti-réaction ne diffère pas de la théorie du conflit antigène anticorps de Nicolle et de l'allergie de Pirquet.

Dans des recherches récentes des plus intéressantes Calmette, Massol et Breton (1) ont étudié les propriétés lécithinophiles du bacille tuberculeux et de la tuberculine. Ces auteurs ont constaté dans les sérums d'hommes ou d'animaux *tuberculeux* (non cachectiques) une proportion importante de lécithine alors que les sérums d'animaux ou d'hommes *sains* n'en renferment pas. Il en est de même pour les sérums d'enfants nouveau-nés sains, de veaux, de bovidés adultes qui ne réagissent pas à la tuberculine, d'homme ou de porc sains.

Tous ces sérums chauffés à 58° restent inactifs pour le venin de cobra. Par contre les sérums d'homme ou de bœuf *tuberculeux* chauffés à 58° activent le venin et la lécithine qu'ils renferment peut être déviée *in vitro* par les bacilles tuberculeux.

Il paraît y avoir une relation étroite entre l'infection tuberculeuse et la mise en liberté de lécithine dans le sang circulant.

Ces auteurs pensent que l'affinité si manifeste des bacilles tuberculeux et de la tuberculine pour la lécithine joue probablement un rôle essentiel dans la réaction générale fébrile ou dans les réactions locales de la peau ou des muqueuses (cuti et ophtalmo-réactions) qui apparaissent après les injections sous-cutanées ou les instillations de tuberculine sur les muqueuses. Une tuberculine traitée par du sérum de cheval riche en lécithine n'est plus capable de provoquer l'ophtalmo-réaction. C'est peut-être à cette affinité des cellules nerveuses pour la lécithine qu'il faut attribuer les accidents de la méningite tuberculeuse et aussi la toxicité de la tuberculine pour les animaux sains en injection intracérébrale.

Pour Sterk (2) cet élément lipéide des bacilles tuberculeux représente dans la précipitation la lécithine du sérum syphilitique.

1. Acad. des Sciences, 30 mars 1908. *Presse Méd* ; 1^{er} avril 1908.

2. Sterk. Bemerkungen zur Präzipitation bei Tuberculose. *Wien. Kl. Woch*, n. 9 et 11. 1908.

La lécithine est peut-être l'un des compléments nécessaires aux réactions à la tuberculine. La constatation de Calmette, Massol, Breton est des plus curieuses et des plus captivantes au point de vue théorique.

Spécificité expérimentale de l'oculo-réaction. — Un certain nombre d'auteurs doutant de la spécificité des réactions locales à la tuberculine ont institué des expériences pour étayer leurs objections.

En ce qui concerne l'ophtalmo-réaction F. Arloing (1) pense que celle-ci n'a pas besoin pour se produire que l'organisme soit imprégné de tuberculine. Il suffit que les individus éprouvés soient en état d'*intoxinisation*, c'est-à-dire imprégnés et sensibilisés par une toxine quelconque à condition qu'elle jouisse de propriétés vaso-dilatatrices. Cette condition est quasi absolue puisque l'oculo-réaction réveillée par la tuberculine, poison vaso-dilatateur, est le témoignage de la sensibilité exquise du système nerveux à produire ce phénomène vasculaire, sensibilité résultant de l'imprégnation antérieure. Des lapins non tuberculeux intoxiqués progressivement avec de la tuberculine et avec des toxines éberthienne, staphylococcique et diphtérique ont présenté une O. R. + à la tuberculine au cours de ces diverses imprégnations par ces toxines vaso-dilatatrices. La toxine éberthienne a même sensibilisé le lapin plus activement que la tuberculine. Les toxines diphtérique et staphylococcique agissent plus lentement.

Donc à un moment donné d'une imprégnation toxinique des sujets non tuberculisés ont offert une réaction oculaire positive qui aurait pu faire conclure à tort à l'existence d'une tuberculose en évolution. Ce déterminisme du phénomène conjonctival montre que l'oculo-réaction n'est pas spécifique et ne possède pas une valeur absolue.

Dans une seconde communication, F. Arloing émet de nouvelles considérations sur le mécanisme et la valeur spécifique de l'oculo-réaction. La toxine tétanique paraît moins apte que la toxine diphtérique à éveiller la susceptibilité réactionnelle vaso-dilata-

1. F. Arloing, *Soc. Biol.*, 25 janvier 1908, 2 mai 1908.

trice des centres nerveux, ce qui concorde expérimentalement avec l'activité vaso-motrice de ces deux poisons. Les chevaux, chez qui l'immunisation vis-à-vis des effets d'une toxine est le moins développée, sont ceux chez qui l'oculo-réaction est le plus marquée. Avant l'imprégnation diphtérique l'O. R. est —. Après cinq semaines d'immunisation un cheval reçoit un cent. cube de toxine diphtérique sous la peau ; huit jours après : l'O. R. + à la tuberculine. Enfin six heures après l'injection de 3 cc. de toxine diphtérique, l'oculo-réaction est violente.

Ces expériences fournissent une nouvelle preuve de la non spécificité absolue de l'oculo-réaction, puisqu'elle peut exister chez des chevaux non tuberculeux connus depuis treize ans et à cause de l'extrême rareté de la tuberculose équine. Elles confirment les recherches précédentes sur le déterminisme des causes productrices de l'oculo-réaction.

Calmette et Guérin (1) s'inscrivent en faux contre les conclusions d'Arloing. Calmette n'a jamais pu obtenir d'O. R. + chez le lapin avec les toxines staphylococcique, streptococcique, diphtérique, tétanique ou pesteuse. 23 chevaux dont 8 immunisés contre la diphtérie, 8 immunisés contre le tétanos et 7 chevaux neufs traités avec une solution concentrée brute de tuberculine au 1/5 n'ont pas présenté la moindre rougeur conjonctivale ou caronculaire. Les lapins qui reçoivent un cent. cube de culture de bacille typhique âgée de 48 heures en injection intra-veineuse réagissent souvent + à la tuberculine, mais la rougeur de la conjonctive est inconstante et différente à tout le moins de celle des lapins tuberculeux qui est d'une teinte lie de vin.

Du reste le fait de constater que la tuberculine est vaso-dilatatrice est intéressant, mais la question est tout autre. Cette propriété ne saurait augmenter ou diminuer la spécificité de la tuberculine si elle en a une. On se rappellera cette propriété lorsqu'on instillera de la tuberculine dans une conjonctive sensibilisée par un poison vaso-dilatateur tel que la toxine typhique au cours de la fièvre typhoïde.

1. Calmette et Guérin. *Soc. Biol.*, 23 mai 1908, p. 889.

Notons à propos de l'essai de l'oculo-réaction à la tuberculine chez les typhiques que la valeur pratique de l'ophtalmo-réaction de Chantemesse pour le diagnostic de la fièvre typhoïde est contestée par un travail de Orszag (1). Cet auteur fait remarquer qu'on ne dispose pas d'une toxine typhique de toxicité constante, que cette réaction conjonctivale peut apparaître chez d'autres malades que des typhiques au bout de 6 heures et disparaître ensuite dans la plupart des cas au bout de 24 heures. Cependant presque tous les cas de typhoïde réagissent positivement en 24 heures; de même 50 0/0 de convalescents réagissent positivement. Une réaction négative doit vraisemblablement faire abandonner l'hypothèse de fièvre typhoïde chez un fébricitant. La cuti-réaction est inutilisable pour le diagnostic.

Angelo Braga (2) a toujours trouvé une différence entre les fortes réactions des non-typhiques et les plus faibles réactions des typhiques. Braga déclare que la valeur de la réaction ne saurait être mise en doute par le fait que d'autres toxines instillées dans l'œil peuvent produire des réactions comparables. Somme toute la valeur diagnostique de la réaction de Chantemesse n'est pas nettement établie.

Spécificité expérimentale de la cuti-réaction. — En ce qui concerne la spécificité de la cuti-réaction des recherches intéressantes ont été entreprises avec la toxine diphtérique par Schick (3), collaborateur de Pirquet. C'est après des essais infructueux de V. Pirquet, que Schick augmentant la concentration de la toxine diphtérique par évaporation dans le vide jusqu'au dixième de son volume primitif, obtint des cuti-réactions franches chez des enfants atteints de diphtérie. Objectivement cette cuti-réaction diphtérique ressemble à s'y méprendre à la cuti-réaction tuberculeuse, mais s'en distingue par la présence d'une vésicule purulente au centre de l'élément éruptif papuleux.

Il semble que cette cuti-réaction soit spécifique, car fait particulier à relever, la réaction manque quand on paralyse la toxine diphtérique par son antitoxine. L'affaiblissement de la réaction est proportionnel à la quantité d'antitoxine ajoutée. D'autre part,

1. Orszag. Ueber den diagnostischen Wert der O. R. bei Typhus abdominalis. *Deutsche-Med. Woch.*, 1908, n. 15, p. 647.

2. Angelo Braga. *Riforma Medica*, 1908, n. 7.

3. B. Schick. Kutanreaktion bei Impfung mit Diphtherietoxin. *Munch. Med. Woch.*, n. 10, 10 mars 1908, p. 504.

il suffit d'injecter 24 heures avant de pratiquer la cuti-réaction du sérum antidiphtérique pour l'empêcher.

Il est encore intéressant de constater que la guérison de la cuti-réaction survient en deux fois 24 heures, quand on ajoute de l'antitoxine, et en cinq fois 24 heures seulement, quand on n'a pas ajouté d'antitoxine. Donc l'antitoxine ne borne pas son influence à l'intensité mais l'étend à la guérison de la réaction. Comme l'antitoxine a besoin de deux jours et davantage pour développer son action, on peut supposer que si le simple fait d'ajouter *in vitro* l'antitoxine à la toxine est insuffisant pour empêcher la réaction, c'est qu'un troisième facteur intervient *in vivo*, peut être le complément.

Schick relève plusieurs faits troublants pour la doctrine de l'allergie. Le nourrisson refuse de réagir comme pour la tuberculine, mais lorsqu'on élève la toxicité des doses on obtient des réactions faibles mais positives. Sur 33 nourrissons 31 réagirent + faiblement. 29 sur 31 enfants sains plus âgés présentèrent des C. R. + très variables de forme et d'intensité. Il suffit donc d'élever la dose de poison pour produire une réaction positive et primitive chez l'enfant sain. La cuti-réaction n'est plus alors une réaction allergique. Cet argument n'est peut-être pas juste, car lorsqu'on dépasse la dose optima pour un poison donné chez un individu donné, on obtient toujours une réaction. Il en est ainsi du moins pour la tuberculine.

Wassermann (1) a trouvé des substances antitoxiques pour la toxine diphtérique chez l'adulte ce qui explique les cuti-réactions négatives. La C. R. + serait due à l'absence d'antitoxine et la C. R. + mesurerait la réceptivité individuelle à la diphtérie maladie. La fréquence maxima de la diphtérie entre 3 et 5 ans concorde avec le succès et l'intensité des réactions chez les enfants de 3 à 7 ans.

Escherich (2), Klemensiewicz et Wassermann considèrent la

1. Wassermann. Die Immunität Gesunder gegenüber Diphterietoxin, 66 *Versam. d. Naturf. u. Aerzte Wien*, 1894.

2. Escherich. Ueber einen Schutz Körper im Blute der von Diphterie geheilten menschen. *Zentralbl. f. Bakter.* Bd XIII, p. 153.

présence de substance antitoxique dans le sérum comme le signe de persistance d'infection diphtérique. La cuti-réaction doit donc décroître en intensité parallèlement à la maladie. Schick a pu en observer trois cas.

Schick pense que si la valeur diagnostique de la cuti-réaction à la tuberculine est reconnue, la cuti-réaction diphtérique perdrait toute la sienne dans l'état actuel de la science. Si cette réaction n'a pas de valeur diagnostique, du moins permet-elle d'envisager de nouveaux points de vue cliniques et expérimentaux dans l'étude des processus toxiques et antitoxiques.

Entz (1) apporte à la thèse de la non spécificité de la cuti-réaction des arguments sérieux. Il résulte de ses recherches que des cuti-réactions peuvent être obtenues avec n'importe quelle toxine d'origine microbienne.

La cuti-réaction à la tuberculine se montre aussi fréquente chez les adultes tuberculeux et les non tuberculeux dans 75 0/0 des cas. La moitié des tuberculeux et des non tuberculeux réagit aux autres toxines. La papule inflammatoire a les mêmes caractères cliniques et anatomiques quelle que soit la toxine, à ceci près cependant que la cuti-réaction à la tuberculine est plus accentuée chez les tuberculeux. Cette restriction a peut-être son importance. Dans cette première série 110 adultes dont 35 tuberculeux furent éprouvés.

Dans une seconde série il s'agit de 126 enfants âgés de quelques mois à 14 ans, dont 19 étaient atteints de tuberculoses diverses. De ces tuberculeux 68,4 0/0 ont réagi à la tuberculine, 42,4 0/0 à la toxine diphtérique 36,8 0/0 à la toxine paratyphique. De même sur 5 enfants suspects de tuberculose 60 0/0 ont réagi à la tuberculine ainsi qu'aux toxines diphtérique et typhique, 40 0/0 à la toxine paratyphique.

Enfin sur 102 enfants qui ne présentaient aucun signe clinique de tuberculose un peu plus d'un tiers a fourni des C. R. + à la

1. R. Entz. *Wien. Kl. Woch.* 1908, n. 12, p. 379. Ueber das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe.

tuberculine, aux toxines ci-dessus énumérées, ainsi qu'à la toxine cholérique.

Ainsi donc toutes les toxines provoquent avec une fréquence presque égale des réactions cutanées identiques à celles de la tuberculine. Comment expliquer d'après les théories de Von Pirquet qu'un nourrisson réagisse à la toxine diphtérique et surtout à la toxique cholérique.

Dès lors la cuti-réaction, *reaction allergique*, supposant l'imprégnation toxique antérieure ne se comprend plus. Dans ces conditions, n'est-il pas plus conforme aux faits, de considérer la cuti-réaction comme une réaction *locale* de la peau en face de n'importe quelle toxine, et d'y faire entrer la cuti-réaction à la tuberculine en la dépourillant du caractère de spécificité qu'on lui a accordé.

Entz ajoute à ces réflexions qu'il faudrait pour déterminer la spécificité d'une réaction cutanée être en mesure de provoquer des réactions ou une maladie données avec des quantités fixées de poison. La morphologie de chaque réaction cutanée devrait varier avec chaque maladie.

Von Pirquet (1) relève les objections d'Entz en s'appuyant sur des arguments cliniques et prononce les affirmations suivantes. Un organisme non infecté par la tuberculose est insensible à la tuberculine. La faculté de réagir à la tuberculine est acquise et réalisée par l'infection à bacilles de Koch. Artificiellement elle peut être obtenue par l'injection de bacilles morts. On sait qu'il y a des poisons provoquant une réaction à la première injection tels sont : la malléine (Vallée) et la léproline (de Beurmann et Gougerot). Entz montre par ses expériences que les toxines paratyphique, pyocyanique, cholérique et charbonneuse, sont différentes de la tuberculine. Ces réactions s'expliquent-elles par une immunisation antérieure ? On ne saurait le dire, mais ces faits n'autorisent pas à conclure que la cuti-réaction à la tuberculine puisse se montrer chez les non tuberculeux. Von Pirquet

1. Von Pirquet. Ueber das Verhalten der Menschlichen Haut gegen bakterielle Gift Stoffe. *Wien. Kl. Woch.* n. 45, 1908.

affirme que la cuti-réaction à la tuberculine est spécifique puisqu'elle est identique à la sous-cuti-réaction. La cuti-réaction diphtérique n'est pas analogue à la cuti-réaction à la tuberculine car elle est en rapport avec une immunisation préconçue ou antérieure.

Entz (1) veut avoir le dernier mot et répond qu'on ne peut identifier la sous-cuti-réaction de Koch avec la cuti-réaction car pour la première on emploie des doses exactes et infinitésimales (0.0001 milligr.) qui suffisent pour élever la température d'un organisme malade, provoquer des symptômes généraux et locaux. L'organisme sain ne réagit pas à des doses cent fois supérieures. Par contre la tuberculine doit être concentrée pour faire réagir la peau et la réaction reste localisée au tégument. Dans quelques autopsies de malades ayant succombé à des affections non tuberculeuses après avoir réagi + on fit une trouvaille : des ganglions caséeux.

Link (2) a créé des cuti-réactions en inoculant des cultures mortes de bacilles typhiques, paratyphiques et coli. L'intensité de la réaction est souvent proportionnelle au pouvoir agglutinant du sérum. Certains malades venaient d'avoir la fièvre typhoïde ou paratyphoïde. Cette cuti-réaction traduirait surtout l'immunisation de l'individu qui répond, mais pas toujours, au pouvoir agglutinant du sang.

Une note récente de Hamburger (3) sur l'action de la tuberculine ancienne de Koch sur l'homme non tuberculeux remet les choses au point. En effet l'injection de cette tuberculine (Alttuberkulin) ne provoque chez l'homme « vierge de tuberculose » aucune réaction locale ou générale mais, il serait faux d'en conclure que la tuberculine ancienne de Koch (T. O.) ne contienne aucune subs-

1. Entz. *Wien. Kl. Woch.* 1908, n. 48, p. 653.

2. Link. Ueber Hautreaktionen bei Impfungen mit abgetöteten Typhus, Paratyphus Bacillen und Kolikulturen, *Muench. Med. Woch.*, n. 44, 7 avril 1908, p. 73.

3. Hamburger. Ueber die Wirkung des Alttuberkulins auf den tuberkulosefreien Menschen, *Muench. Med. Woch.*, 23. 9 juin 1908, p. 1220.

lance toxique pour l'organisme sain. Leur existence n'est pas démontrée, voilà tout.

De même la T. O. ne provoque pas de cuti-réaction de V. Pirquet chez le non tuberculeux, mais la toxine diphtérique provoque une réaction cutanée, comme Schick l'a montré.

Ainsi le filtrat de culture de bacille de Loeffler est toxique pour les tissus de l'homme non diphtérique, et le filtrat de culture de bacilles de Koch n'est pas toxique pour les tissus de l'homme sain de tuberculose. En d'autres termes la toxine diphtérique est *toxique* en réaction *primaire*, la T. O. n'est *pas toxique* en réaction *primaire*.

Et la contradiction entre les réactions toxiques primaires de Entz et les résultats de V. Pirquet et Schick n'est plus qu'apparente.

La T. O. ne montre de toxicité que pour les tissus du tuberculeux (actif ou latent). Aussi bien la réaction à la tuberculine cutanée, sous-cutanée ou conjonctivale est-elle *spécifique* et *allergique*. Par contre les réactions toxiques primaires (avec les toxiques typhique, pyocyanique, cholérique, charbonneuse, paratyphique, diphtérique) de Entz et Schick ne sauraient être allergiques, ce qui d'ailleurs n'exclut pas la possibilité d'une réaction allergique ultérieure.

L'innocuité de la T. O. pour l'individu vierge de tuberculose est un fait remarquable. Cette absence de toxicité primaire dépend sans doute de la destruction de poisons thermolabiles lors de l'échauffement au bain-marie. La toxicité primaire des autres tuberculines de Koch, préparées à froid, confirme cette hypothèse.

Egalement digne d'attention est le fait de pouvoir hypersensibiliser le tuberculeux (actif ou latent) par des injections répétées de tuberculine (Löwenstein et Rappoport) et de ne pouvoir provoquer l'allergie chez l'homme vierge de tuberculose même par l'emploi de fortes doses de T. O. Ces faits contredisent ceux de Claisse (voir p. 11) et ceux de Grosz et d'Aronade qui ont noté l'absence de C. R. chez les malades en traitement tuberculinique.

V. Pirquet (4) vient de montrer que la rougeole exerce une *action empêchante* sur le développement de la cuti réaction qui est légère dès la période fébrile, négative dès l'apparition de l'exanthème, et redevient positive quand l'éruption a disparu. Sur 150 rougeoleux il ne put obtenir que 24 C. R. = . La réaction reparut après la disparition de l'exanthème.

Chaque jour la clinique ou l'expérimentation apportent des faits nouveaux. L'avenir dira leur exacte valeur.

De cette analyse touffue de faits contradictoires et divers peut-on dégager quelques données cadrant avec la théorie générale émise en tête de ce chapitre ? Cet essai de synthèse est entouré de difficultés. Les faits précis sont encore trop peu nombreux et trop disparates pour autoriser des conclusions précises. Il y a *présomption* et non certitude.

Il nous semble qu'on ne peut comparer utilement le processus aigu de la diphtérie avec le processus chronique de la tuberculose. L'intoxication est forte, courte, évidente dans l'une ; lente, discrète, latente dans l'autre. La première entraîne une immunité au moins temporaire ; dans la seconde, le processus d'immunisation ne s'établit qu très lentement et est très difficile à démontrer.

Avant de comparer les résultats de l'injection sous-cutanée de tuberculine et de la cuti-réaction, on ne doit pas perdre de vue la barrière dermique, laboratoire de réactions locales. Il existe cependant entre la sous-cuti-réaction tuberculinique et la cuti-réaction à la toxine diphtérique des points de comparaison. Les réactions positives coïncident avec l'absence d'antitoxine. L'antitoxine a-t-elle disparu à ce moment du sang ou s'est-elle rassemblée au foyer malade comme le voudrait Wassermann ?

D'une part c'est l'état de maladie qui crée l'antitoxine, d'autre part la réaction positive signifie foyer latent ou patent de tuberculose. Il y a contradiction flagrante, puisque l'antitoxine doit dans ce cas être absente. Sans doute la contradiction est plus

1. Von Pirquet, *Soc. Méd. de Vienne* (20 juin) in *Sem. Méd.*, n. 26, 24 juin 1908, p. 312.

apparente que réelle. Il est vraisemblable que chez les tuberculeux à sous-cuti-réaction positive l'antitoxine est indécélable et non absente. Supposer une réceptivité plus grande en cas de cuti-réaction forte, est en contradiction avec les faits, car les sujets cliniquement indemnes de tuberculose réagissent souvent de façon très intense. Comme le remarque si justement Hamburger la toxine diphtérique est toxique en réaction primaire, la tuberculine n'est pas toxique en réaction primaire pour l'homme sain. Ces toxines diffèrent donc essentiellement.

Les toxines paraissent être des albumines. L'introduction cutanée de ces albumines étrangères doit provoquer une irritation cellulo-dermo-épidermique, et cette réaction revêt un caractère inflammatoire banal qui n'a rien de spécifique à l'œil clinique. C'est pour cela que les papules vaccinale, diphtérique, tuberculinique sont comparables à leur premier stade. Quoique les techniques histochimiques modifient profondément les albumines elles permettent à « l'œil histologique » d'apercevoir de grandes différences cytologiques.

Au stade de vésicule ou de pustule les différences cliniques s'imposent. D'où la nécessité de supposer l'intervention d'un nouveau facteur capable de développer cette morphologie spécifique que réclame Entz : c'est le conflit complexe de l'anti-tuberculine et de la tuberculine dont bien des éléments « complémentaires » restent encore à préciser.

En bonne logique il n'existe pas de raison pour que la même tuberculine introduite sous la peau et considérée comme spécifique, sinon au point de vue biologique du moins au point de vue clinique, ait perdu son caractère de spécificité quand on la met au contact du derme ou de la conjonctive ?

La cuti-réaction et l'oculo-réaction chez l'animal. — Lorsqu'on applique à la recherche de la tuberculose chez les animaux les réactions cutanées et conjonctivales à la tuberculine on est frappé par une certaine variabilité et une incertitude des résultats.

Vallée (1) a obtenu chez vingt grands animaux tuberculeux (bovidés

et chevaux) et sur une série de cobayes tuberculeux, à compter de la vingt-quatrième heure, après l'opération une réaction cutanée très manifeste. La peau sur une largeur de quelques millimètres de chaque côté des bandes de scarification s'épaissit, s'infiltré, forme un bourrelet douloureux, gris rougeâtre, d'épaisseur variable, pouvant donner naissance à une plaque cutanée oedémateuse, ayant perdu toute souplesse, et très sensible à la palpation. La réaction maxima se produit 36 à 48 heures après l'intervention et peut persister le 4^e ou 5^e jour.

Le dépôt de quelques gouttes de tuberculine brute sur une surface cutanée, préalablement rasée et scarifiée, d'animal sain, ne provoque aucune réaction appréciable.

Moussu (1) obtient des résultats analogues : aucun animal sain ne réagit. La réaction est positive mais variable chez tous les tuberculeux. Elle est peu nette ou nulle dans les cas très graves. Il y a lieu de tenir compte de l'épaisseur et de la coloration de la peau. Un sujet à peau très fine, soumis à une première épreuve quinze jours auparavant, présente un quart d'heure après la deuxième intervention, un large placard oedémateux et sensible, d'ailleurs fugace. C'est un fait d'anaphylaxie.

Chez des animaux atteints de diarrhée chronique, d'infection purulente et de suppuration cutanée la réaction ne s'est pas produite. Elle s'est montrée anormale dans un cas d'actinomycose linguale. Enfin Moussu a tenté sans succès l'épreuve chez trois chiens tuberculisés.

F. Arloing (2) s'est efforcé de démontrer dans une série d'expériences que la *cuti-réaction* n'est ni constante, ni spécifique.

Cet auteur pratique trois scarifications dermo-épidermiques dans la région périnéale ou vulvaire, ou dans la région abdominale, après rasage et les imprègne de tuberculine de l'Institut Pasteur de Paris.

Il en résulte une légère rougeur, un peu d'épaississement de la zone scarifiée, quelques croûtes, avec une irrégularité et une inconstance complètes. Jamais il ne se produit de pustulation ou de plaque oedémateuse et douloureuse sauf sur un cobaye tuberculeux chez qui il vit sourdre de la sérosité.

Tous les animaux avaient été éprouvés positivement par l'injection sous-cutanée de tuberculine. On ne pouvait établir de distinction entre les réactions des animaux témoins et des sujets tuberculeux.

F. Arloing croyant que les faits négatifs relatés le 22 juin étaient dus à

1. Moussu, *Bul. Soc. Centr. Méd. Vét.* 1907, t. LXXXIV, p. 373.

2. *Comptes Rendus de la Soc. de Biologie*, 1907, 22 juin, p. 1171.

l'emploi d'une seule tuberculine a essayé les effets de tuberculines préparées suivant divers modes :

Une tuberculine de Paris.

Une tuberculine complète préparée avec bacilles (souche M) de la tuberculose humaine.

Une tuberculine incomplète comprenant un décocté des corps bacillaires de la Souche M.

Une tuberculine complète préparée avec une culture de tuberculose bovine :

Ces tuberculines n'ont provoqué *aucune réaction spécifique* chez les sujets tuberculeux.

Cependant l'auteur a remarqué une gamme dans les accidents locaux. De la rougeur légère, une très faible tuméfaction des bords de la plaie, quelques rares croûtelles.

Vallée (1) répond à Arloing que ses expériences diffèrent totalement des siennes, car ses sujets sont tuberculisés expérimentalement avec des *bacilles humains* et que 12 animaux sont d'espèce spéciale (chien, chèvre) peu sensible à la tuberculose.

Les 13 sujets bovins et chevaux de Vallée étaient infectés *naturellement*. Seuls 7 bovidés ont été expérimentalement infectés par voie digestive à l'aide de *bacilles bovins*.

Les scarifications d'Arloing sont trop superficielles et évitent toute hémorragie.

On ne saurait confondre les phénomènes présentés par les sujets sains, fugaces et insignifiants avec les réactions graves et durables des animaux tuberculeux.

De même l'oculo-réaction obtenue avec des traces de tuberculine précipitée est un phénomène spécifique de même ordre dont l'existence paraîtra incontestable à tous ceux qui le rechercheront dans de bonnes conditions.

Vallée n'émet pas d'appréciation sur la valeur diagnostique de la réaction.

Reprenant une nouvelle série d'expériences, F. Arloing (2) pratique des

1. Vallée. *C. R. Soc. Biol.*, 6 juillet 1907, p. 8.

2. F. Arloing. *C. R. Soc. Biol.* 27 juillet 1907, pag. 247. Réaction cutanée à la tuberculine dans la tuberculose expérimentale du veau et du chien. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIII, p. 489, 23 nov. 1907.

scarifications dermo-épidermiques avec suintement sanguin léger d'après la recommandation de Vallée.

Il frictionne avec de la tuberculine brute de Paris ou dédoublée l'abdomen du chien ou l'épaule du veau ayant ingéré des bacilles.

Les chiens qui avaient réagi positivement à la sous-cuti-réaction répondent négativement. Ils présentent toutefois une légère infiltration dermo-épidermique. Deux veaux tuberculisés par le tube digestif avec des bacilles bovins virulents et des bacilles humains atténués n'eurent qu'une réaction douteuse après l'injection sous-cutanée. La cuti-réaction resta négative.

L'auteur attribue cet échec à un état d'immunisation ; enfin de deux autres bovidés infectés avec des bacilles bovins par le tube digestif et ayant réagi à la sous-cuti, un seul présente une cuti positive.

F. Arloing en conclut que la *cuti-réaction peut faire défaut chez des sujets tuberculisés*.

F. Arloing ne veut pas voir dans la rougeur légère, l'infiltration dermo-épidermique, la tuméfaction des bords de la plaie, la production de croûtes des cuti réactions positives. Il nous semble que F. Arloing demande à la réaction plus qu'elle ne peut et ne doit donner. Il y a dans les éléments que nous rapporte F. Arloing plus qu'il ne faut pour constituer une cuti-réaction positive. — Loin de nous cependant la pensée de lui faire dire ce qu'il n'a pas voulu dire.

J. Lignières (1) a utilisé son procédé par friction simple de tuberculine brute ou de bacilles morts chez l'animal. On ne provoque chez l'animal sain aucun phénomène inflammatoire. Chez le tuberculeux, au contraire, cette opération détermine un œdème plus ou moins abondant, de la rougeur et de la sensibilité de la peau ; c'est le premier stade. Le plus souvent, une éruption apparaît sur la région œdématiée, un léger suintement donne naissance à des croûtes plus ou moins épaisses, quelquefois réduites à une fine poussière blanchâtre ; c'est le deuxième stade. Enfin, l'œdème s'affaisse lentement, les croûtes se détachent en squames ; c'est le troisième stade de la réaction cutanée spécifique. Chez quelques

1. J. Lignières. Le diagnostic de la tuberculose des animaux, notamment des bovidés, par l'emploi simultané de l'ophtalmo et de la cuti-dermo-réaction. *Bull. Soc. centr. méd. vét.*, 1907, pp. 514-517.

animaux, il se forme une plaque verruqueuse qui persiste pendant des mois.

L'auteur en employant simultanément la cuti-dermo-réaction et l'ophtalmo réaction a obtenu des résultats positifs chez des animaux tuberculeux qui n'avaient pas répondu à l'injection sous-cutanée de tuberculine.

Laufranchi (1) qui attribue une valeur diagnostique à la cuti-réaction et à l'oculo-réaction chez l'animal tuberculeux ne confirme pas les résultats obtenus par le procédé de Lignières notamment en ce qui concerne la concordance avec l'inoculation sous-cutanée.

Pieroni (2) en étudiant la cuti et l'ophtalmo-réactions chez trois animaux obtient des résultats concordants avec la sous-cuti-réaction.

Vanderheyden (3) employant des tuberculines de Heymans (Gand) et de Poels (Rotterdam) n'a réussi à obtenir des cuti-réactions que chez 2 bovidés sur 22. Il conteste donc toute valeur diagnostique à la cuti-réaction ainsi qu'à l'oculo-réaction chez les bovidés.

Nobécourt et Mantoux (4) n'ont pas obtenu de cuti réaction positive en employant les tuberculines de Lille et de Paris chez des lapins injectés par voies sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse, intrastomacale avec des doses différentes de bacilles.

L'ophtalmo-réaction fut très inconstante. Elle a pu chez un même animal apparaître, disparaître pour réapparaître ensuite. Chez des animaux placés dans les mêmes conditions expérimentales elle a été tantôt négative tantôt positive. L'oculo-réaction est apparue presque toujours chez des animaux atteints de tuberculoses localisées bénignes consécuti-

1. Laufranchi. Contributo al valore diagnostico della cuti reazione del Lignières nella tubercolosi bovina. *La Clinica veterinaria*, 7 mars 1908.

2. Pieroni. La cuti-oftalmo reazione nella diagnosi della tubercolosi dei bovini. *Giorn. d. R. Soc. veter. ital.*, 4 janv. 1908.

3. Vanderheyden. La cuti-réaction et l'oculo-réaction à la tuberculine chez la bête bovine. *Ann. méd. vét.* (Belgique), nov. 1907, pp. 611-616.

4. Nobécourt et Mantoux. Oculo-réaction et cuti-réaction dans la tuberculose expérim. du lapin. *C. R. Soc. Biologie*, 26 oct. 1907, t. LXIII, p. 382.

ves à l'inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale. Le seul lapin inoculé sous la peau n'ayant pas réagi avait une granulie pleurale. La bénignité de l'infection favorise la réaction qui est toujours tardive ne survenant pas avant le 49^e jour. Elle est légère et ne dure pas plus de 24 heures.

De même Max Wolff, Joannovics et Kapsammer (1) ont toujours vu les deux réactions négatives chez le cobaye. Lévy (2) n'a jamais obtenu une réaction oculaire positive, sur le cobaye et sur le chien même avec une solution de tuberculine à 10 0 0. Par contre, Vallée et Klemperer (3) ont noté des oculo-réactions positives sur le cobaye.

Wildbolz (4) a recherché les réactions cutanées et oculaires sur 20 lapins. Aucun n'a réagi avant l'infection tuberculeuse. Mais après qu'on leur eût donné des bacilles tuberculeux humains et des bacilles de la pommelière, les réactions se produisirent 6 à 8 semaines après l'infection. Un seul animal ne réagit pas malgré une tuberculisation pulmonaire et rénale. La réaction oculaire est toujours plus passagère que la réaction cutanée : elle est à son maximum 8 à 10 heures après l'instillation et disparaît en 48 heures. La cuti-réaction a son maximum du 2^e au 3^e jour et elle persiste 4 à 5 jours. Le nombre des expériences est trop faible pour permettre une conclusion ferme sur la valeur diagnostique de ces deux réactions dans la tuberculose du lapin, mais cet animal moins tuberculisable que le cobaye semble plus apte que ce dernier à devenir un sujet pour l'étude expérimentale de ces méthodes de diagnostic.

A. Calmette, M. Breton et G. Petit (5) injectent à des lapins, dans la veine de l'oreille, 2 milligr. 1 2 et 4 cg. de tuberculine précipitée et redissoute, et constatent l'oculo réaction à partir de la troisième heure. La réaction cesse le troisième jour. Les lapins ayant reçu une dose forte de tuberculine (10 à 20 cg) ne réagissent pas. Chez des lapins tuberculisés (inoculation intraveineuse de bacilles bovins) l'oculo-réaction est possible dès le 3^e jour et cesse à partir du 15^e-18^e jour.

Irr et Claude (6) ont obtenu 17 O. R. + sur 57 bovins. L'injection sous-cutanée confirme ces résultats. Parmi 40 bovins chez lesquels O. R. +, 4 sur 10 soumis à l'injection hypodermique fournissent une réaction

1. Joannovics et Kapsammer. *Berl. Kl. Woch.*, 1907, n. 45.

2. Lévy. *Deuts. med. Woch.*, 1908, n. 3.

3. Klemperer. *Verein f. inn. med.*, 6 janv. 1908.

4. H. Wildbolz. Die Kutane und Konjunctivale Tuberkulin reaktion am Tiere. *Berl. Kl. Woch.*, 16 mars 1908, p. 545.

5. A. Calmette, M. Breton et G. Petit. Etude expérimentale de l'oculo-réaction à la tuberculine. *C. R. Soc. Biologie*, t. LXIII, p. 296, 12 oct. 1907.

6. Irr et Claude. Valeur diagnostique de l'oculo-réaction en matière de tuberculose. *Bull. Soc. centr. méd. vét.*, 1907, p. 525.

thermique de plus de 2 degrés. Le défaut de réaction oculaire n'implique donc pas l'absence de lésions tuberculeuses.

En résumé le bœuf paraît être l'animal chez qui la cuti et l'oculo-réactions expérimentales fournissent les résultats les plus probants et les plus constants. Cela n'est pas pour nous étonner (toutes questions de technique variable suivant les auteurs mises à part) car c'est la tuberculose bovine qui se transmet le plus facilement à l'homme et non celle du chien, du cobaye ou du lapin. Il existe assez de faits positifs pour admettre la spécificité de la cuti et de l'oculo-réactions chez le bovin au même titre et avec les mêmes réserves que l'injection sous-cutanée.

DEUXIÈME PARTIE (1)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La biopsie intéresse toute l'épaisseur du revêtement cutané, hypoderme compris. Large de 6 m m environ, elle porte à sa partie moyenne le trait de scarification.

La biopsie fut fixée au liquide de Dominici et incluse à la paraffine. Les coupes ont été pratiquées perpendiculairement au trait de scarification.

ASPECT D'ENSEMBLE AU FAIBLE GROSSISSEMENT (Fig. 1)

Le trait de scarification se traduit sur quelques coupes seulement par une solution de continuité qui intéresse la couche épidermopapillaire dans toute son épaisseur; mais sur la plupart des coupes la cicatrisation épithéliale est plus ou moins effectuée. Il n'y a plus de solution de continuité. L'épiderme forme un revêtement continu, mais au niveau du trait de scarification il s'enfonce dans une encoche nettement creusée.

Sauf ces modifications déterminées par le traumatisme de la scarification l'épiderme ne présente, au faible grossissement, aucune modification importante et il forme aux plans sous-jacents un revêtement régulier et sensiblement normal.

4. Ce chapitre a été rédigé entièrement par H. Rubens Duval qui vient de publier un ouvrage très remarqué sur la Cytologie des inflammations cutanées. On verra qu'il a le mérite d'avoir attiré l'attention sur des éléments cytologiques dont la présence n'avait pas été mentionnée par d'autres auteurs. Nous n'avons fait qu'ajouter quelques annotations à la fin du chapitre.

Les couches conjonctivovasculaires montrent, au contraire, dès le faible grossissement des modifications très accentuées. Le corps papillaire, le derme et l'hypoderme sont infiltrés d'éléments cellulaires, groupés en amas, qui, sur les coupes colorées par l'éosine orange et le bleu de toluidine, tranchent en bleu sur le fond rose vif des préparations.

L'infiltration cellulaire intéresse donc, en profondeur, toute l'épaisseur des couches conjonctivovasculaires. En largeur, elle s'observe d'une extrémité à l'autre des coupes.

Une infiltration cellulaire aussi étendue semble hors de proportion avec l'insignifiance de la plaie, d'ailleurs presque cicatrisée, occasionnée par la scarification. C'est cependant cette plaie qui est le centre pathologique des lésions.

En effet, de part et d'autre de la minime plaie épidermique, les deux ou trois papilles les plus rapprochées sont très tuméfiées et œdémateuses, au-delà et jusqu'aux deux bords de la coupe, les papilles sont infiltrées d'éléments cellulaires, mais cet infiltrat est d'autant moins accusé que l'on s'éloigne davantage du trait de scarification ; très notable près de la scarification il est minime à l'extrême bord de la coupe.

De même, en profondeur, les infiltrats dermiques et hypodermiques sous-jacents à l'encoche qui accuse le trait de scarification sont les plus étendus et sont reliés entre eux par des traînées cellulaires. L'hypoderme est atteint surtout dans sa portion juxtadermique, la plus rapprochée du trait de scarification.

Les infiltrats siègent à la base des papilles, autour des follicules pileux, autour des glandes sudoripares, ils entourent de traînées les vaisseaux de l'hypoderme. Ils sont développés dans tous ces territoires autour des vaisseaux (vaisseaux des papilles, des bulbes pileux, des glomérules sudoripares, des pelotons adipeux) mais l'importance de l'infiltration périvasculaire, en quelque territoire que ce soit, reste subordonnée à la distance qui sépare le foyer inflammatoire du trait de scarification. Les lésions sont périvasculaires dans leur distribution, mais c'est la plaie expérimentale qui commande la réaction qui se développe autour des capillaires comme substratum anatomique.

ÉTUDE AU FORT GROSSISSEMENT (Fig. 2)

Trait de scarification. — Sur quelques coupes, peu nombreuses, la solution de continuité n'est pas entièrement épidermisée. Des deux lèvres de la plaie se fait un glissement épithélial (Cornil), mais les coulées épithéliales ne se rejoignent pas au fond de l'incision. L'écartement des faisceaux conjonctifs non recouverts d'épiderme est comblé par un réticulum fibrineux qui emprisonne dans ses mailles un grand nombre d'éléments cellulaires. Ceux-ci sont en majorité des *mononucléaires*, surtout des moyens mononucléaires. Il s'y adjoint des hématies extravasées et des polynucléaires diapédésés. Ces éléments sont intacts pour la plupart ; quelques-uns seulement sont altérés et pycnotiques. Au-dessus de ce réticulum fibrineux et comblant l'infundibulum compris entre les deux coulées épidermiques se trouve un coagulum sérique dont la fibrine est incomplètement précipitée. Il renferme aussi des leucocytes et quelques hématies mais les mononucléaires y sont relativement peu nombreux eu égard aux leucocytes polynucléaires neutrophiles qui y prédominent. Ces derniers sont reconnaissables bien qu'ils soient très altérés, pycnotiques, fragmentés et morcelés en petites boules opaques.

Enfin recouvrant l'infundibulum et s'étendant au-delà sur les parties voisines de l'épiderme s'étale une croûte formée de sérum coagulé, englobant des lamelles épidermiques cornées et un grand nombre de débris nucléaires provenant sans aucun doute de polynucléaires devenus méconnaissables.

Sur la plupart des coupes, les avancées épidermiques se sont rejointes en passant au-dessus du caillot sérofibrineux qui comble l'infundibulum et la continuité du revêtement épidermique se trouve ainsi reconstituée. Au-dessus de l'épiderme rénové, mais encore mince se voit la croûte séro-leucocytaire en voie d'éviction, au-dessous, entre l'épiderme et le corps réticulaire, un réticulum fibrineux en voie d'organisation et envahi par un grand nombre de mononucléaires.

Ces phénomènes sont ceux de la réparation de toute plaie épidermopapillaire. Notons toutefois l'importance de la mononu-

cléose locale qui succède à la polynucléose initiale (encore constatable dans la croûte sérique) et surtout la présence, parmi ces mononucléaires, de quelques grandes cellules à protoplasme basophile, à grand noyau clair ponctué de quelques gros grains de chromatine et qui sont des cellules germinatives de Flemming. Leur présence est un fait assez anormal sur lequel nous aurons à revenir. Notons aussi que la rénovation épithéliale n'est pas exactement superposable à celle qui a lieu dans les plaies simples expérimentales.

L'épiderme se développe sur un tissu très enflammé et ne reçoit que des matériaux de nutrition adultérés, aussi certaines de ses cellules tout en présentant des phénomènes de suractivité en rapport avec leur prolifération (hypertrophie du protoplasme et du noyau, tendance à la lobulation du noyau, basophilie du protoplasme) montrent aussi des altérations de dystrophie qui confine à la dégénérescence érythrophile. Leur protoplasme basophile s'effrite en effet par endroits en petites masses qui se contractent en boules et en sphérules et prennent non plus les colorants basiques mais les colorants acides. Cette dystrophie érythrophile des cellules épidermiques est, elle aussi, assez rare en dehors des épithélioses et méritait d'être signalée, bien qu'elle ait, à notre sens, une moindre valeur dans le cas présent que la présence de cellules germinatives de Flemming.

Lésions du voisinage immédiat du trait de scarification. — Au voisinage immédiat du trait de scarification les papilles sont volumineuses, arrondies, distendues qu'elles sont par un œdème considérable qui écarte et dissocie les faisceaux conjonctifs, ou même qui les refoule en masse en bas, soulevant l'épiderme ainsi décollé et réalisant une sorte de vésicule sous-épidermique.

Cet œdème est un exsudat inflammatoire car il contient de la fibrine précipitée en un fin réticulum et des leucocytes. Ceux-ci sont, à peu près par proportions égales, des polynucléaires neutrophiles et des mononucléaires. Les polynucléaires se portent surtout vers l'épiderme, tendent à le traverser et à s'éliminer au dehors. Les mononucléaires, au contraire, restent en majeure

partie à la base des papilles et entourent les axes vasculaires sanguins et lymphatiques.

Ces mononucléaires sont des grands et des moyens mononucléaires. Quelques-uns ont un noyau largement lobé et un protoplasme acidophile, ils se conforment suivant le type macrophage, mais ne contiennent pas d'enclaves cellulaires. Quelques autres évoluent en cellules germinatives de Flemming, analogues à celles des ganglions lymphatiques. Les cellules conjonctives fixes, par contre, ne sont pas augmentées de nombre. Leur protoplasme n'est pas hypertrophié, il semble un peu plus acidophile qu'à l'état normal.

Les mastzellen sont rares, les éosinophiles plus rares encore et les plasmazellen semblent faire complètement défaut.

Les vaisseaux sanguins sont modérément dilatés. Leur endothélium un peu saillant et hypertrophié limite une lumière élargie, contenant un nombre relativement considérable de leucocytes, en égard aux hématies, et parmi ces leucocytes ce sont les **mononucléaires qui prédominent**.

Les capillaires lymphatiques sont relativement plus dilatés que les capillaires sanguins mais leur endothélium très aplati est sensiblement normal. Leur lumière est suivant les points presque vide ou au contraire bourrée de mononucléaires. Ce sont presque tous de grands mononucléaires à noyau incurvé et à protoplasme acidophile. En certains points ils paraissent fusionner en syncytium et tendre à oblitérer la lumière du vaisseau lymphatique.

L'épiderme situé au-dessus de ces papilles distendues par l'œdème est considérablement aminci. Là où il a conservé une certaine épaisseur, il existe un léger degré d'œdème intercellulaire et une exocytose (Sabouraud) à laquelle participent principalement les polynucléaires neutrophiles. Les cônes interpapillaires sont amincis au prorata de la dilatation des papilles. A travers l'épiderme se font une exosérose (Sabouraud) et une exocytose importantes, exocytose de polynucléaires neutrophiles surtout) et il en résulte au-dessus de l'épiderme une croûte séro-leucocytaire qui se continue avec celle qui recouvre le trait de scarification.

Les modifications ne sont donc que la résultante des altérations des papilles. Celles-ci sont remarquables par leur forte distension œdémateuse et par leur infiltrat à type de mononucléose singularisé par la présence de cellules germinatives de Flemming.

Infiltrats cellulaires. — Les infiltrats cellulaires que nous venons de décrire dans les grosses papilles œdémateuses qui sont au voisinage immédiat du trait de scarification se retrouvent à des degrés divers dans toute l'étendue de la coupe.

Nous avons indiqué, lors de l'examen au faible grossissement, la distribution topographique des infiltrats cellulaires, leur diminution d'importance au fur et à mesure que l'on s'éloigne du trait de scarification. Ajoutons simplement que le gros œdème papillaire précédemment décrit ne dépasse pas la 2^e ou 3^e papille comptée à partir du trait de scarification, il s'atténue presque aussitôt et n'est plus reconnaissable après la 10^e ou 12^e papille.

Nous avons indiqué aussi la distribution périvasculaire des infiltrats cellulaires. Cette distribution périvasculaire est malaisément reconnaissable pour les placards les plus voisins du trait de scarification qui sont très étendus, diffus, reliés et confondus entre eux par des traînées inflammatoires; elle est manifeste plus loin, là où les infiltrats plus limités et mieux circonscrits sont nettement centrés par des capillaires sanguins; aux extrémités de la coupe enfin les infiltrats inflammatoires sont réduits à quelques éléments logés dans les mailles du périthélium d'Eberth.

Ces infiltrats périvasculaires diffèrent, non seulement par leurs dimensions, mais encore par les variétés cellulaires qui s'y trouvent représentées. Les infiltrats grands et moyens renferment sensiblement les mêmes éléments. Les plus petits sont constitués à peu près uniquement par des lymphocytes et des moyens mononucléaires.

Nous prendrons comme type de description un infiltrat de moyenne dimension. En son centre se trouve un capillaire sanguin peu dilaté et pourvu d'un endothélium modérément hypertrophié. Sa lumière contient en prédominance des mononucléaires et surtout des moyens mononucléaires. Autour du vaisseau le tissu conjonctif est remanié. Le collagène et les fibres élasti-

ques disparaissent en majeure partie et il ne reste plus qu'un fin réticulum constitué par les cellules conjonctives fixes anastomosées entre elles et soutenues par un grêle treillis de minces fibres conjonctives entrecroisées. Ce réticulum est peu apparent parce que les cellules conjonctives fixes qui le constituent ne sont pas hypertrophiées et conservent leur protoplasme à l'état hyaloplasmique transparent ou à peine légèrement acidophile. C'est dans les mailles de ce tissu conjonctif remanié suivant le type réticulé (Dominici) que se disposent les éléments libres. Ce sont presque uniquement des mononucléaires : quelques lymphocytes à noyau arrondi, riche en chromatine, à mince sertissure protoplasmique, des moyens mononucléaires plus nombreux, des grands mononucléaires à noyau lobé ou incurvé et dont le corps protoplasmique est transparent ou légèrement acidophile et teinté de rose par l'éosine, tous éléments fréquents dans nombre de processus inflammatoires.

Mais surtout il y a, en notable proportion, des cellules germinatives de Flemming. Ce sont de grands mononucléaires à noyau volumineux, clair, pourvu de deux à quatre grosses masses chromatiniennes reliées entre elles par des connectifs grêles, à protoplasme abondant, extrêmement basophile. Leurs caractères cytologiques les rendent nettement reconnaissables. Comme l'indique leur nom, ce sont des cellules reproductrices, et cà et là, on en voit effectivement aux divers stades de la karyokinèse.

Les cellules germinatives de Flemming, éléments normaux des centres germinatifs des follicules lymphatiques ne figurent qu'assez rarement au tableau histologique des inflammations cutanées. Lorsqu'on les rencontre dans un processus inflammatoire de la peau, elles sont habituellement peu nombreuses, ou sont réunies en petits foyers réalisant les centres germinatifs de follicules lymphatiques de néoformation (Dominici et Rubens Duval) (4).

Ici les cellules germinatives de Flemming, mêlées aux autres mononucléaires et non groupées en centres germinatifs au milieu

4. Rubens Duval. *Thèse Paris*, 1908.

d'une zone de lymphocytes, se rencontrent avec une constance remarquable dans tous les foyers inflammatoires de quelque importance. On en rencontre même d'isolées çà et là en dehors de ces foyers. Beaucoup de moyens mononucléaires enfin, ont un protoplasme très basophile, un noyau qui s'agrandit, tandis que sa chromatine se rassemble en deux ou trois petites masses ; ils se transforment manifestement en cellules germinatives de Flemming.

Les cellules germinatives de Flemming donnent donc à ce processus inflammatoire sa caractéristique bien que les moyens mononucléaires ordinaires et même les grands mononucléaires à protoplasme acidophile soient plus nombreux.

Ce processus inflammatoire se singularise encore par la prédominance manifeste de la mononucléose, formule habituelle des processus inflammatoires chroniques, et qui contraste ici avec l'évolution relativement brève de l'affection.

Cette *mononucléose* est en outre d'un type très pur : les moyens mononucléaires en sont la dominante, les lymphocytes sont relativement peu nombreux, les grands monos prennent bien le type macrophage, mais ne font pas acte de macrophagie ; enfin les plasmazellen, si nombreuses dans nombre d'inflammations, semblent faire ici complètement défaut.

Les cellules granuleuses sont très peu abondantes. Les mastzellen sont assez rares, les éosinophiles plus rares encore. Quant aux polynucléaires neutrophiles ils sont assez nombreux, nous l'avons vu au niveau de la cicatrice du trait de scarification et des papilles œdématisées qui l'entourent. Mais ils émigrent en grand nombre au travers de l'épiderme et semblent le reliquat d'une phase de polynucléose antécédente.

Dans les foyers inflammatoires profonds loin de toute formation épidermique les polynucléaires neutrophiles sont peu nombreux. Ils ne se retrouvent en certaine quantité que dans les infiltrats développés autour des bulbes pileux, mais ils ne font qu'y passer, ils pénètrent bientôt entre les cellules épithéliales et tombent dans le canal pilosébacé qu'ils dilatent de leurs amas nécrosés. Ils ne tardent pas en effet à y dégénérer. Ainsi les

polynucléaires neutrophiles (qui semblent d'ailleurs avoir été plus nombreux à une phase antécédente de la réaction inflammatoire) ne semblent faire que traverser les foyers inflammatoires à leur sortie des vaisseaux sanguins pour s'éliminer par l'épiderme ou les conduits pilosébacés.

Les formations épidermiques ne présentent pas d'autres altérations que celles toutes mécaniques qui sont dues à la migration des polynucléaires. Les glandes sudoripares entourées d'infiltrats abondants ne semblent pas non plus en éprouver aucun dommage.

Conclusions. — En résumé l'examen histologique de cette biopsie nous apprend :

1^o Que le traumatisme physique déterminé par la biopsie a été minime.

2^o Que la petite plaie qui en est résultée est déjà même partiellement cicatrisée.

3^o Que cette petite plaie, bien que en voie de réparation, est le centre de modifications pathologiques hors de proportion avec une action mécanique aussi insignifiante. Ces modifications ne peuvent donc pas être attribuées au traumatisme seul, mais à un agent pathogène qui a pénétré à sa faveur.

4^o Que les modifications pathologiques déterminées par cet agent pathogène sont presque exclusivement conjonctivovasculaires et à type de mononucléose à peu près pure, singularisée par une abondance insolite de cellules germinatives de Flemming.

Il en résulte que la cuti-réaction se présente comme une réaction très spéciale de l'organisme. Rien dans cette réaction ne rappelle, de prime abord, la tuberculose. Il n'y a pas de nodules tuberculeux, pas de cellules géantes, pas même de cellules dites épithélioïdes. Mais il ne faut pas s'attendre à trouver des lésions identiques pour la tuberculose cutanée dont la chronicité est indéfinie et pour la cuti-réaction dont toute l'évolution se fait en quelques jours. De plus les poisons tuberculeux sont multiples et s'il est des poisons tuberculeux à action dystrophiante et caséifiante capable de produire les cellules géantes et le caséum tuberculeux il en est d'autres qui ont peut être une action uniquement irritative.

Dans la tuberculose verruqueuse la transformation lymphoïde de la peau est le phénomène le plus accentué et les tubercules rares et petits sont disséminés dans la nappe lymphoïde. Nous n'avons pas eu l'occasion d'examiner des préparations de lupus érythémateux, mais nous savons qu'un ganglion lymphatique correspondant à une plaque de lupus érythémateux, examiné par Dominici, était exceptionnellement riche en cellules germinatives de Flemming.

D'ailleurs la mononucléose, seule si remarquable dans ce cas, rapproche cette réaction inflammatoire de la classe des inflammations chroniques.

Bandler et Kreibich (1) ont constaté de la mononucléose prédominante, le peu d'importance des altérations épidermiques, la disposition topographique de l'infiltrat autour des follicules pileux et des glandes sudoripares, l'absence de follicules tuberculeux, mais par contre la présence de cellules géantes qui s'éloignent toutefois du type de la cellule de Langhans.

La mononucléose confirme nos propres observations, la disposition périfolliculaire et périgloméculaire nous semble s'expliquer davantage par une disposition périvasculaire et les follicules pileux et les glandes sudoripares étant entourés d'un réseau capillaire important.

Les cellules géantes qui ne seraient pas du type Langhans peuvent n'être que des plasmodes embryonnaires en reviviscence se rencontrant dans nombre de noyaux inflammatoires. On ne devrait pas les considérer comme des cellules tuberculeuses parce qu'elles ne présentent aucune dystrophie. Le protoplasme des plasmodes est plus ou moins basophile et hyaloplasmique transparent. Ils diffèrent donc de la cellule géante type Langhans qui est acidophile, dont les noyaux sont disposés en couronne périphérique, dont le protoplasme présente un état homogène trouble.

Ferrand et Lemaire ont vu l'œdème conjonctivovasculaire centré par l'encoche du trait de scarification, la rapidité de la

1. Bandler und Kreibich, *loco citato*.

cicatrisation, la disproportion entre la plaie minime et l'abondance de l'infiltration. — Ils ont noté l'absence de formation tuberculeuse proprement dite mais n'ont point insisté sur la cytologie. Ils ont relevé l'abondance des polynucléaires dans la cuti-réaction diphthérique qui contraste avec la *mononucléose* si nettement mise en lumière par Rubens Duval.

Pick et Daels (1) ont trouvé l'infiltration lymphocytaire, et à la périphérie des cellules géantes dans le tissu adipeux. Autour de ces cellules géantes se voyaient des cellules épithélioïdes complétant un tubercule typique. Les mêmes réserves sont à formuler.

La qualité de la tuberculine doit intervenir car il semble que les tuberculines de Lille et de Paris soient moins fortes que les tuberculines allemandes. Elles ne contiennent sans doute pas de corps bacillaires.

1. Pick und Daels, *Berl. Med. gesellsch.* 20 janv. 1908, *Deutsche med. Woch.*

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I

ETUDE CLINIQUE

La cuti-réaction à la tuberculine (réaction de Von Pirquet) consiste dans la production, au point d'application cutanée d'une goutte de tuberculine après piqure ou scarification, d'une papule rouge, d'intensité, de dimension, de durée variables. Une piqure ou scarification témoin permet d'apprécier la présence ou l'absence de la réaction.

La tuberculine (1). — La tuberculine a été préparée par Koch en 1890. D'une façon générale on peut appeler tuberculine tout extrait concentré d'une *culture* de bacilles tuberculeux ou tout extrait du corps même de ces bacilles.

La tuberculine se présente sous l'aspect d'un liquide sirupeux, brunâtre, d'une odeur suave, particulière; elle représente l'extrait d'une culture stérilisée de bacilles cultivés en bouillon glyciné.

« La tuberculine dont on se sert est la première tuberculine de Koch, la tuberculine T0, c'est-à-dire un produit glyciné et stérilisé, extrait des cultures du bacille de Koch datant de deux mois. Pour le préparer, on emploie la tuberculose humaine et plus souvent la tuberculose aviaire plus facile à manier. Les cultures sont faites sur bouillon de veau, légèrement alcalin, additionné de 1 p. 100 de peptone et de 4 à 5 p. 100 de glycérine; après six à huit semaines, on évapore au bain-marie à 100° jusqu'à réduction au dixième du volume; puis on filtre sur une bougie; on peut aussi stériliser à l'autoclave et filtrer sur papier; la tuberculine ainsi obtenue contient 40 à 50 p. 100 de glycérine qui assure sa conservation.

1. Marcel Labbé. Le tuberculino-diagnostic. Le diagnostic par la tuberculine. *Gazette des Hôpitaux*, 1907, p. 1011.

Pour éviter les effets irritants de la glycérine sur la muqueuse oculaire Calmette recommande de n'employer exclusivement que la tuberculine précipitée par l'alcool. Pour la préparer on prend une culture de bacilles tuberculeux bovins, datant de 6 semaines environ, qu'on met à l'autoclave à 110° pendant 20 minutes pour la stériliser et tuer les bacilles. On passe le tout au bain marie à 80° ou 90° et on évapore au dixième environ, puis on filtre et on recueille le filtrat. On précipite une première fois par l'alcool à 95°. Dans le cas où la précipitation se fait mal, il suffit d'ajouter une parcelle de chlorure de sodium au liquide pour qu'elle se produise immédiatement. On filtre, et on recueille sur le papier la tuberculine ainsi précipitée. On l'enlève par le raclage et on la met sécher à l'étuve ou mieux dans le vide. On la dissout dans l'eau et on recommence deux fois ces opérations de façon à purifier le produit. On obtient alors une poudre blanchâtre qu'on broie très finement et qui est prête à être utilisée.

L'Institut Pasteur de Lille fournit la tuberculine :

1° Soit *en poudre*, (chaque petit flacon contient alors 5 milligr. de tuberculine que l'on dissout au moment de l'emploi dans 10 gouttes d'eau stérile ;

2° Soit *en solution*, par tubes individuels : la solution est alors tirée au 1/100. On la passe pendant 20 minutes au bain-marie à une température de 95°, et on la filtre sur un filtre aseptique pour la répartir ensuite dans de petits tubes que l'on scelle au chalumeau. Ceux-ci sont eux-mêmes plongés dans l'eau bouillante pendant 4 minutes. Le contenu de ces tubes est désormais inaltérable et prêt à être utilisé pour l'ophtalmo-réaction.

Nous nous sommes servis exclusivement du Test de l'Institut Pasteur de Paris qui fournit des ampoules de verre scellées à la lampe contenant 10 milligrammes de tuberculine précipitée par l'alcool en solution dans un mélange à parties égales de glycérine et d'eau. Cette solution mère constitue une solution au centième puisque chaque centimètre cube correspond à un centigramme de tuberculine desséchée.

La tuberculine des laboratoires de Hoechst très employée en

1. Nous avons fait de larges emprunts à l'excellente revue générale de notre ami L. Tixier écrite en collaboration avec Villaret. Nous l'en remercions très vivement. — Villaret et Tixier, Le diagnostic de la tuberculose par les méthodes d'investigation récentes et en particulier par les réactions à la tuberculine (*Revue de la Tuberculose*, juillet 1908).

Allemagne ne peut matériellement pas être identique à celle de l'Institut Pasteur de Lille, de même que celle-ci ne peut être assimilée à celle fournie par l'Institut Pasteur de Paris. D'ailleurs il y a lieu de distinguer la tuberculine brute employée pour le tuberculino-diagnostic des bovidés, de la tuberculine rigoureusement dosée employée en clinique humaine ; l'erreur a été commise quelquefois. Indépendamment de cette erreur grossière, il faut retenir le fait que des tuberculines, même exactement dosées, peuvent être d'activité extrêmement variable ; c'est pour obvier à cet inconvénient que l'Institut Pasteur de Paris a fait une énorme provision de tuberculine qui rendra pour plusieurs années les résultats comparables.

• Technique de la cuti-réaction.

La technique dont nous nous sommes servis est la suivante. Nous nous sommes bornés à l'emploi d'une seule technique afin d'obtenir des résultats comparables.

Lorsque la peau de la région antéro-externe de l'un des bras ne présente aucune altération, nous frottons cette surface avec un tampon d'ouate stérile, imbibé légèrement d'eau bouillie contenue dans une cuvette préalablement flambée. La peau rougit quelque peu. Nous retournons le tampon pour assécher la peau et faire disparaître toute trace d'humidité. Avec la pointe d'un vaccinostyle ou d'une lancette portée au rouge dans la flamme d'une lampe à alcool, nous traçons deux scarifications linéaires longues de 2 à 3 millimètres, et séparées par un intervalle de 3 à 6 centimètres. Il suffit de mettre à nu le derme sans le pénétrer afin d'éviter de faire sourdre du sang. La scarification doit être aussi étroite que possible afin de ne modifier l'aspect de la papule.

On brise l'extrémité effilée de l'ampoule de verre avec des ciseaux et l'orifice obtenu est légèrement flambé. On saisit ensuite la portion moyenne de l'ampoule entre le ponce et

l'index de la main gauche et l'on maintient son orifice au-dessus de la scarification supérieure. Pour aider la tuberculine à sortir de l'ampoule, dont un seul côté est ouvert, la chaleur des doigts ne suffit pas. Avec la main droite on chauffe quelques secondes le fond de l'ampoule avec la flamme d'un rat de cave. Aussitôt une goutte perle à l'orifice de l'ampoule et on la laisse tomber sur la scarification supérieure sans entrer en contact avec la peau. On prendra soin de ne pas chauffer trop l'ampoule pour éviter une déperdition inutile de liquide.

Nous aidons alors la tuberculine à pénétrer dans le derme en appuyant à deux ou trois reprises le vaccinstyle sur la scarification recouverte de tuberculine. On peut étaler la goutte autour de la scarification afin d'éviter que la tuberculine ne coule le long du bras sur l'autre scarification. On aura soin pour cela de ne pas déposer de trop grosses gouttes de tuberculine.

Chez les nourrissons et les enfants rétifs on maintiendra quelques minutes le bras afin d'empêcher le grattage ou la diffusion du liquide.

La tuberculine met une dizaine de minutes à sécher à l'air libre. Au bout de ce temps le bras est simplement recouvert de sa chemise ; jamais nous n'avons mis de pansement.

Avant de procéder à une autre vaccination, nous portons le vaccinstyle chargé de tuberculine au rouge et le trempons de suite dans l'eau bouillie froide, afin de le refroidir brusquement. Le même vaccinstyle peut servir une vingtaine de fois.

Pour se mettre à l'abri d'une légère erreur de technique en employant la même pointe pour les deux scarifications dont l'inférieure, témoin, doit rester vierge de tuberculine on peut se servir de deux plumes différentes. En pratique le fait de refroidir brusquement l'acier, après l'avoir porté au rouge, assure la destruction des traces de tuberculine.

Quand on a terminé la série des vaccinations, sans avoir épuisé le contenu de l'ampoule, on ferme celle-ci à la lampe et la même tuberculine peut resservir pour une nouvelle série de vaccinations. Nous n'avons pas fait bouillir l'ampoule comme le recommande la notice qui enveloppe le Tuberculin Test. Nous

n'en avons pas observé d'inconvénient. Le liquide restant dans l'ampoule n'est en effet pas pollué.

Cette description un peu longue fait penser à une opération compliquée. Il n'en est rien cependant et la technique est des plus simples.

Nous avons cru devoir la décrire minutieusement afin de montrer qu'elle comporte quelque soin dans les détails.

Variétés de technique. — Von Pirquet (1), l'auteur de la méthode, procède ainsi. La face interne de l'avant bras est lavée à l'éther. On laisse tomber d'un compte-goutte deux gouttes de tuberculine à dix centimètres environ l'une de l'autre. A l'aide d'un vaccinostyle spécial on pratique d'abord entre les deux gouttes, puis au milieu de ces deux gouttes, une scarification perforante, ou mieux une piqûre. On dispose sur les gouttes quelques filaments d'ouate afin d'éviter que la tuberculine ne coule. L'ouate est enlevée au bout de 10 minutes. Pas de pansement.

L'avant-bras est commode parce qu'il est facile à examiner ; la peau en est glabre et fine. Mais toute autre région cutanée peut servir.

L'éther est préférable pour la désinfection, car l'eau bouillie ou l'alcool facilitent l'écoulement de la tuberculine.

Quand on a l'habitude de la réaction il suffit de pratiquer une vaccination. On fera deux scarifications, outre celle qui sert de témoin, si l'on veut multiplier les points de comparaison.

Von Pirquet se sert de l'ancienne tuberculine de Koch non diluée. Depuis ses premières communications, où cet auteur recommandait la TO au quart (25 0/0) il a changé d'avis à la suite d'essais quantitatifs divers.

On peut à la place d'un compte-goutte se servir d'un *tube capillaire* contenant juste deux gouttes de tuberculine pour une vaccination. Si l'on se contente de déposer une petite goutte sur la peau un de ces tubes peut servir à plusieurs réactions.

Le vaccinostyle de Von Pirquet a une pointe de platine iridié analogue à celle d'un burin. Cette pointe produit une scarification épidermique arrondie, très régulière, sans une goutte de sang. Plus la peau est fine moins il faut de pression.

Il est nécessaire de traumatiser l'épiderme et d'apercevoir une croûte

1. Von Pirquet. Kutane und Konjunctivale Tuberkulinreaktion *Handb. der Technik und Methodik der Immunitätsforschung*. Vol. I. Fasc. 4. Jena, 1907, p. 1035

lors de l'examen du résultat. La vaccination doit être considérée comme insuffisante quand la croûte fait défaut.

On aura soin de mettre peu de coton sur la goutte de tuberculine afin d'éviter son absorption.

Sicard et Descomps font quatre piqûres légères à la face antérieure de la cuisse, espacées d'un demi-centimètre environ, avec une lancette mécanique à curseur. Puis à l'aide d'un agitateur en verre on promène à la surface des piqûres, dont on a étanché le suintement sanguin, la tuberculine. On laisse sécher, soit à l'air libre pendant dix minutes, soit pendant quelques heures sous un verre de montre maintenu par une bande de diachylon.

Ferrand et Lemaire (2), Olmer et Marcel Terras (3) pratiquent après lavage à l'éther et à l'alcool de la cuisse, mais surtout de la région deltoïdienne du bras, une série de trois scarifications au vaccinostyle. Dans chaque groupe de scarifications l'une est assez superficielle pour n'entamer que l'épiderme, les deux autres assez profondes pour déterminer un léger suintement sanguin. Sur la petite plaie ainsi produite, on dépose une goutte de tuberculine à l'aide d'un petit pinceau métallique qu'il est facile de flamber après chaque épreuve ; on peut encore se servir pour étaler la tuberculine de la partie forte d'un vaccinostyle enduite de la solution. Après dix minutes d'exposition à l'air libre on applique sur la région un pansement aseptique. On peut faire sur la région deltoïdienne opposée trois scarifications imbibées de glycérine simple stérilisée qui serviront de point de comparaison.

Comby (4) préfère aux scarifications un peu douloureuses les piqûres faites à une ou plusieurs reprises avec la pointe d'une lancette. On annonce aux malades qu'on va les vacciner et en effet, on leur fait avec la lancette chargée d'une goutte de tuberculine trois piqûres à l'empreinte deltoïdienne. On laisse sécher la tuberculine à l'air libre sans pansement.

Les Parisiens se servent en général de la tuberculine délivrée par l'Institut Pasteur de Paris. Sicard s'est servi aussi de la tuberculine de Koch (marque Meister n° 8).

Detre (5) a eu l'idée de faire des cuti réactions différentielles pour

1. Sicard et Descomps. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 20 et 28 juin 1907, p. 622 et 696.

2. Ferrand et Lemaire. *Presse méd.*, 28 sept. 1907, et d'après Villaret et Tixier. *Revue de la tuberc.*, juill. 1908.

3. Olmer et Terras. *Presse méd.*, 18 sept. 1907.

4. Comby. *Soc. Méd. Hôp.*, 24 janv. 1908 et 15 mai 1908.

5. Detre. Differentielle Tuberkulinreaktionen. *Wien. Klin. Woch.*, n. 6, 1908, p. 173.

dépister l'origine humaine ou bovine de l'affection tuberculeuse d'un sujet. D'une goute versée à côté d'une goutte de tuberculine ancienne, une goutte de filtrat non chauffé de bacilles humains et bovins et pratique ensuite quatre scarifications à la manière de Von Pirquet.

Signalons enfin le procédé employé par Vallée (1) pour le diagnostic de la tuberculose vétérinaire. Avec un pinceau doux, sur une surface cutanée préalablement rasée et scarifiée, cet auteur dépose quelques gouttes de tuberculine brute, diluée de son volume d'eau bouillie.

La réaction. Ses caractères.

Réaction traumatique. — Dans les heures qui suivent la vaccination les deux scarifications présentent des manifestations analogues. Elles s'entourent dès les premières minutes d'une étroite zone rosée légèrement gonflée, qui s'affaisse en quelques heures. Il persiste ensuite une légère rougeur qui se transforme le long de la lésion épidermique en croûte linéaire brunâtre, par coagulation du sang de la légère coupure.

Souvent il est encore possible d'apercevoir nettement la rougeur œdémateuse du début au bout des premières 24 heures. Pendant les jours suivants on ne voit plus que la croûte brunâtre reposant sur la peau saine. Cette croûte peut tomber au bout de 4 à 5 jours, ou persister de une à plusieurs semaines si l'on entretient artificiellement l'irritation par des lavages trop fréquents. Enfin quand elle est tombée, il ne reste pendant quelque temps qu'une cicatrice cutanée rougeâtre comme pour toute excoïation. L'intensité de la réaction traumatique dépend de la profondeur de la scarification et de la délicatesse de la peau. Lorsque la peau est irritée comme à la fin d'une scarlatine par exemple, on obtient en 24 heures des réactions traumatiques pouvant mesurer 3 à 5 millimètres de large. Elles s'effacent d'ailleurs rapidement.

Réaction négative. — Il n'y a pas de différence entre le témoin et la scarification tuberculinée lors de réaction négative. S'il existe

1. Vallée. Sur un nouveau procédé de diagnostic expérimental de la tuberculose. *Acad. des Sciences*, 3 juin 1907.

quelque gonflement des scarifications il se prononce de part et d'autre de façon égale. Notons l'intensité possible de la réaction traumatique, lorsque la largeur de la scarification dépasse les dimensions voulues. Il peut être délicat d'apprécier le caractère négatif ou douteux de la réaction. Quand la zone rouge ne dépasse pas 3 millimètres en largeur, la réaction peut être dénommée douteuse : son véritable caractère différentiel est l'induration.

Réaction positive. — *Période d'incubation.* — Elle est représentée par le temps qui s'écoule entre la vaccination et l'apparition de la papule caractéristique. La durée de cette période n'est pas inférieure à trois heures et peut dépasser trois ou plusieurs jours. Les réactions peuvent être qualifiées de :

1^o *Précoces* quand elles apparaissent avant la 10^e heure.

2^o *Normales* quand elles surviennent entre la 15^e et la 30^e heure (moyenne 24 heures).

3^o *Tardives* lorsque les caractères inflammatoires ne se font jour qu'au bout de 48 heures.

4^o *Retardées* quand la papule ne se forme qu'au cours du 3^e jour ou encore plus tard. Cette variété est rare.

Von Pirquet appelle « *torpide* » toute réaction qui met plus de 24 heures à se développer. Cette variété est plus fréquente chez les grands enfants, notamment chez ceux qui sont indemnes de tuberculose. Elle est plus rare chez les tuberculeux avérés.

D'après de nombreuses statistiques la durée moyenne de la période d'incubation est de 24 heures. On se trouvera donc bien de l'habitude que nous avons prise de pratiquer les vaccinations à la fin de la visite du matin pour les examiner dès la visite du lendemain. Pendant les premières heures de la période d'incubation la légère hyperémie qui borde la ligne de scarification a tendance à décroître, puis brusquement un phénomène nouveau apparaît, la zone rougit et s'œdématie. Nous entrons dans la période d'état.

Période d'état. — Elle est caractérisée par le développement d'une papule, c'est-à-dire un soulèvement dermo-épidermique rouge visible à l'œil et sensible au doigt.

Cette saillie *papulo-érythémateuse* s'étend de part et d'autre

des lèvres de la petite plaie de scarification, en augmentant du centre vers la périphérie, et acquiert en 24 à 48 heures ses dimensions définitives.

La surface de la papule au milieu de laquelle on aperçoit le trait de scarification tantôt déprimé, tantôt éversé, est aplatie, d'aspect grenu, à reflets plus pâles au centre que sur les bords surélevés et arrondis. Ceux-ci dessinent un contour net, souvent circulaire, figuré par un bourrelet œdémateux plus foncé en couleur qui tranche sur la peau saine.

Certaines papules sont séparées de la peau saine par une zone étalée arrondie se confondant insensiblement avec elle, de nuance rosée, violacée, comparée assez justement à un halo (Jules Lemaire). Il nous a semblé que seules les réactions fortes dépassant 12 millimètres s'entouraient d'un halo.

Enfin il nous a été donné de voir des papules à limites irrégulières — *en carte de géographie* — ressemblant à un grand amibe rouge plaqué sur la peau saine et lançant dans le sens des vaisseaux lymphatiques des pseudopodes plus ou moins longs.

Les dimensions de la papule moyenne n'excèdent pas 10 à 12 millimètres. On peut parfois distinguer deux diamètres à la papule : le plus grand, proportionnel à la longueur du trait de scarification mais le dépassant toujours, atteint les chiffres susdits ; le petit diamètre se limite alors de 6 à 10 millimètres.

La couleur de la papule offre à considérer une gamme très nuancée, fertile en indications, qui s'étend du rouge sombre au rose clair. Les individus d'aspect floride à coloration cutanée normale présentent des papules d'un rouge franc. La nuance que nous avons observée le plus fréquemment est celle de la macule de rougeole développée sur un bon terrain. Les anémiques forment des papules rouge pâle, rouge jaunâtre. Lorsque la réaction n'est pas franche la papule se colore à peine et peut n'être en définitive qu'une simple tache livide, seulement visible à l'éclairage oblique : c'est la « *réaction cachectique* » signe, avant-coureur de mort prochaine au cours de la tuberculose grave.

Nous avons déjà signalé quelques différences dans la coloration de la papule. Lorsque l'infiltration œdémateuse centrale est pro-

noncée la plaque érythémateuse prend l'aspect urticarien et nous apparaît sous forme d'une tache jaunâtre centrale entourée d'un bourrelet rouge.

Mais la réaction moyenne est papulo-érythémateuse plus souvent qu'urticarienne. Von Pirquet signale à la périphérie de la papule la présence possible d'une couronne de papulettes folliculaires arrondies. Quand celles-ci se développent, en outre, au pourtour immédiat de la papule il s'agit de *réaction scrofuleuse* parce qu'on la rencontre chez les enfants scrofuleux et qu'elle rappelle le *Lichen scrofulosorum*.

L'induration, *signe tactile*, mérite de retenir toute notre attention. En effet c'est elle qui juge les cas douteux à défaut d'une coloration nette. Lorsqu'on promène le doigt sur la peau du bras, on sent au contact de la papule, un bourrelet dur dû à la tension des tissus par l'infiltration œdémateuse à laquelle participent les différents étages de la peau y compris le tissu cellulaire sous-cutané.

En effet la saillie indurée est adhérente aux plans profonds et ne roule pas sous le doigt.

Cette résistance élastique éprouvée par le doigt sur toute l'étendue du soulèvement papuleux, est caractéristique de la réaction positive et fait défaut au niveau de la scarification témoin. Elle ne saurait être normalement provoquée par la réaction traumatique.

Période de régression. — L'acmé de la réaction se produit 48 heures en moyenne après l'inoculation. A ce moment la papule a acquis ses dimensions et son élévation définitives. La couleur est d'un beau rouge franc. Dans les heures qui suivent la papule entre en décroissance. La teinte fonce un peu, passe au pourpre, au lie de vin, vire insensiblement au brun caractéristique de la pigmentation. Cette tache pigmentée qui n'est plus qu'une macule, car la saillie s'est affaissée depuis le 3^e ou le 5^e jour, diminue peu à peu pour s'effacer en une à quatre semaines. La persistance de la pigmentation semble plus grande à mesure qu'on s'éloigne de la première enfance ; elle paraît analogue chez les grands enfants et les adultes. Les croûtelles des traits de scarifi-

cation sont tombées depuis longtemps que la tache persiste encore. On note souvent à la surface de la tache une légère desquamation épidermique.

Plus les enfants sont jeunes plus les phénomènes inflammatoires cèdent rapidement. Il n'est pas rare de constater chez les nourrissons la disparition de la papule à la fin du 2^e jour. On aura donc soin d'examiner les réactions des nourrissons dans les premières 24 heures à cause de leur fugacité. Chez les enfants plus grands et les adultes une inspection au bout de 48 heures suffira.

Phénomènes subjectifs. — En dehors de la douleur minime causée par la scarification ou la piqure, nous ne pouvons signaler qu'une sensation de cuisson insignifiante pendant les premières heures qui incitent certains enfants à se gratter. La réaction normale n'est pas prurigineuse, d'après ce que nous avons pu éprouver par nous-mêmes. — Cette absence de toute sensation désagréable nous a été confirmée par de nombreux enfants.

Phénomènes à distance. — L'engorgement ganglionnaire axillaire a été signalé dans de rares cas. Il est si peu important qu'il faut le chercher pour le trouver. — Pour déterminer son exacte proportion il faudrait palper minutieusement les ganglions axillaires ou épitrochléens avant de scarifier le bras ou l'avant-bras et noter l'absence de toute augmentation de volume ganglionnaire si fréquente chez les enfants.

On n'a signalé en somme leur engorgement que dans les réactions très intenses et on n'admettra comme valable que l'hypertrophie d'un ganglion du territoire lymphatique intéressé. Il y a lieu de supposer une infection secondaire ou une faute de technique lorsque l'on est amené à constater de l'adénopathie axillaire ou épitrochléenne.

Phénomènes généraux. — Une réaction fébrile consécutive à la vaccination est exceptionnelle. Elle dépend peut-être de la profondeur du trait de scarification permettant ainsi le passage de tuberculine dans la circulation générale. Nous l'avons constaté à deux ou trois reprises sur plus de 200 cuti-réactions. Dans un cas de péritonite bacillaire nous avons relevé sur la courbe subfébrile ne dépassant jamais 38° deux ascensions l'une à 39°, l'autre à

39°2, consécutives à la cuti-réaction douteuse faite le 28 mai et à la C. R. + faite le 31 mai. L'oscillation fébrile coïncide avec le développement de la papule.

Von Pirquet dit qu'avec la piqure on n'observe presque jamais de la température.

Quoiqu'il en soit, la cuti-réaction paraît exercer une certaine influence sur l'organisme en général, puisqu'elle est capable de sensibiliser l'organisme contre l'action de la tuberculine (réaction secondaire).

LES DIFFÉRENTS DEGRÉS DE LA RÉACTION POSITIVE

Réaction légère. — Quand la papule ne se forme pas franchement quand il n'existe qu'un érythème d'apparence maculeuse rosé, à peine rouge, ne dépassant pas 4 à 5 millimètres de diamètre la réaction peut être dénommée légère. Il suffit alors de se servir du *signe tactile* pour affirmer la présence de la réaction que les *signes oculaires* ne déterminent pas valable. Le doigt promené sur la peau percevra l'induration légère mais incontestable, l'infiltration œdémateuse que ne voit pas l'œil à cause de la faible hauteur de la saillie ou de la coloration trop pâle.

La présence d'un érythème maculeux très léger inférieur à deux millimètres de largeur contrastant avec l'absence d'induration crée la *réaction douteuse*. Nous avons dû nous résigner à en admettre quelques cas.

Réaction intense. — La papule rouge, haute en couleur, atteint les dimensions voisines d'une pièce de cinquante centimes (18 millimètres) et varie de 14 à 18 millimètres de diamètre.

Plusieurs cas peuvent se présenter :

a) La papule saillante se détache nettement de la peau saine, blanchit à peine au centre et se distingue simplement de la réaction normale par de plus grandes dimensions. En d'autres termes c'est une forte *réaction papulo-érythémateuse*.

b) La papule a un aspect urticarien, sur le centre plus clair se détache un semis de petites vésiculettes épidermiques analogues à des sudamina contenant un exsudat séreux translucide.

Il s'agit d'une réaction papulo-urticarienne exsudative.

c) La papule se soulève en un dôme rouge foncé, reposant sur une aréole violacée ou rosée en forme de halo, qui forme une base à l'élément et rappelle l'aréole vaccinale. N'aboutissant pas à la vésiculation elle se distingue de la fausse et de la vraie vaccine dont elle n'a que le halo. Nous dirons cette réaction *papulo-érythémateuse pseudo-vacciniforme*.

Réaction très intense. — Elle est constituée par l'exagération des caractères de la réaction pseudo-vacciniforme et une évolution différente. Au lieu de régresser on voit le sommet du dôme se soulever, se distendre et aboutir du 3^e au 5^e jour à la formation d'une vésicule ou même d'une bulle remplie de liquide citrin, filant, visqueux, non purulent. La dessiccation de la bulle donne une croûte qui tombe en quelques jours, en laissant une surface pigmentée, mais jamais de cicatrice gaufrée, indélébile, analogue à celle de la vaccine. Dans un cas observé par nous la tache pigmentée était encore visible deux mois et demi après la réaction.

La vésicule est encerclée par un bourrelet ordémateux très enflammé, mesurant de 15 à 18 millimètres de diamètre. Une couronne rose lilas en forme de halo, entoure l'aréole rouge foncé et la sépare de la peau saine. L'ensemble de cette réaction *hyper-intense vacciniiforme* atteint les proportions d'une pièce d'un franc (23 millimètres, et ne dépasse guère 25 millimètres.

L'engorgement ganglionnaire existe surtout dans cette forme. Ces deux dernières variétés nous paraissent très rares.

Réaction secondaire. — Lorsque l'on renouvelle l'inoculation quelques jours après un premier résultat négatif il est fréquent d'obtenir une réaction positive. Cette réaction *secondaire* a la propriété de faire apparaître quelquefois une réaction retardée au point de vaccination antérieure. Les sujets indemnes de tuberculose plus que les tuberculeux, les adultes plus que les enfants présentent cette faculté de réagir. Elle relève d'un phénomène de sensibilisation ou d'hypersensibilité sur lequel nous ne croyons pas utile d'insister pour le moment.

LES VARIÉTÉS DE RÉACTIONS SUIVANT LES AUTEURS

Ferrand et Lemaire (1) décrivent ainsi les différents degrés de réaction :

« *Réaction faible.* — Zone érythémateuse de 4 à 6 millimètres de diamètre ; centre légèrement papuleux, peu résistant au doigt ; halo très réduit et peu durable.

« *Réaction moyenne.* — Zone érythémateuse de 6 à 12 millimètres de diamètre ; saillie papuleuse plus nette à la vue et au toucher. L'épiderme qui la recouvre semble, près du centre, très légèrement distendu par l'œdème sous-jacent. Le halo qui l'entoure est plus étendu et persiste de deux à cinq jours. Les lèvres de la petite plaie produite par la scarification sont un peu épaissies et éversées en dehors.

« *Réaction forte.* — Elle peut être constituée seulement par l'exagération de tous les caractères précédents. L'élément donne au doigt une sensation de résistance élastique, atteint avec sa zone érythémateuse périphérique un diamètre de 2 à 3 centimètres.

« Si l'œdème sous-jacent est plus accentué, le centre du soulèvement, sur une étendue de 6 à 10 millimètres, prend un aspect *urticarien*. Il semble se détacher en saillie sur la zone érythématopapuleuse, qui forme alors comme la base de l'élément.

« Plus rarement, les lèvres de la scarification sont soulevées en un *bourrelet* de couleur blanchâtre, crémeuse et donnant à la piqure quelques gouttelettes de liquide clair faisant tache sur le linge. Dans deux cas, une vésicule à contenu clair s'est dessinée à 8 ou 10 millimètres du bourrelet central.

« Assez souvent, surtout dans les réactions moyennes et fortes, le halo périphérique présente, sur tout ou partie de son étendue, de *très fines papulettes* légèrement jaunâtres, bien visibles sur la teinte rose lilas du fond. Cet aspect, déjà signalé par von Pirquet, Babinsky et Sicard, était dans un cas assez voisin de certains placards atténués de lichen scrofulosorum ».

Sicard (2) distingue les réactions légère et moyenne par la non-confluence ou la confluence érythématopapuleuse entre les zones inflammatoires des différentes piqures. La réaction est forte quand il apparaît un bourrelet œdémateux périphérique encerclant le placard global papulo-érythémateux et surtout quand le tissu cellulaire sous-jacent aux piqures devient le siège d'un œdème à apparence urticarienne.

1. Ferrand et Lemaire. *Presse Méd.*, 28 sept. 1907, p. 617.

2. Sicard. *Soc. Méd. Hôp.*, 14 juin 1907, p. 624.

Comby (1) décrit cinq variétés de réactions :

- 1° Légère rougeur : érythème simple.
 - 2° Papule rouge : érythème papuleux.
 - 3° Papule rouge avec vésicule : érythème papulo-vésiculeux.
 - 4° Papule rouge avec phlyctène ou bulle : érythème papulo-bulleux.
 - 5° Papule rouge avec escarre centrale et couronne de vésicules rappelant la pustule maligne : érythème papulo-nécrotique.
- Ces deux dernières variétés très rares.

On voit par le rapprochement des diverses descriptions qu'il n'existe entre les auteurs que des différences de détail.

Complications. — C'est un mot bien considérable pour signaler les méfaits que deux ou trois auteurs ont cru devoir attribuer à la cuti-réaction.

Moro et Doganoff (2) ont vu chez trois enfants tuberculeux l'apparition de manifestations scrofuleuses (conjonctivite phlycténulaire, coryza, Lichen scrofulosorum généralisé) 6 à 15 jours après la vaccination.

Chez un enfant porteur d'un lupus la cicatrice tuberculinée s'est transformée en une lésion chronique analogue au scrofuloderma.

Bandler et Kreibich (3) ont pratiqué la réaction de Pirquet sur 26 malades atteints de lupus et d'autres lésions tuberculeuses de la peau, puis sur 37 malades ayant des manifestations cutanées de nature non tuberculeuse (syphilis, gonorrhée, psoriasis, etc.).

Sur 37 témoins, 15 n'ont présenté aucune réaction ; chez les 22 autres, on a pu constater soit une réaction faible et douteuse (10 cas), soit une réaction positive assez nette (12 cas), avec de la rougeur et de la tuméfaction sur une étendue de 10-15 mm. au niveau de l'injection.

Sur 26 malades atteints de tuberculose cutanée, 22 ont pré-

1. Comby. *Soc. Méd. Hôp.*, 15 mai 1908.

2. Moro et Doganoff. *Wien. Klin. Woch.*, n. 31, 4^{es} août 1907.

3. Bandler et K. Kreibich. Erfahrungen über kutane Tuberkulinimpfungen (Pirquet) bei Erwachsenen. *Deutsche mediz. Woch.*, 3 oct. 1907, p. 1629.

senté une réaction positive des plus nettes ; les 4 malades qui n'ont pas réagi du tout, étaient porteurs de tubercules miliaires de la peau ; ils avaient, du reste, des lésions étendues du côté des poumons, avec de la fièvre et un état cachectique prononcé.

Siebert (1) signale la rubéfaction d'une partie de la joue qui avait autrefois été le siège d'un eczéma scrofuleux en même temps que se formait la papule de cuti-réaction. C'est un phénomène de sensibilisation.

Oppenheim (2) a constaté la transformation de la réaction en une petite ulcération chronique torpide chez un adulte atteint de lésions scrofuleuses de la peau. — Chez un autre porteur de Lichen scrofulosorum se développa autour du point tuberculiné une couronne de petits nodules lichénoïdes.

Pfaundler (3) a observé du scrofuloderma chez un enfant, une conjonctivite phlycténulaire chez un autre, après la vaccination.

Dans un cas de Von Pirquet observé chez un enfant de 2 ans hypersensible, une ulcération ouverte au point scarifié se transforma en trois semaines en une infiltration violette d'aspect scrofulodermatique. Au bout de trois autres semaines, l'infiltration fit place à une légère tache violacée qui desquamait.

De la notion de ces complications dont nous n'avons jamais pu observer une seule, découlent naturellement quelques contre-indications.

Contre-indications. — Il sera contre-indiqué de pratiquer la cuti-réaction chez des sujets atteints d'affections tuberculeuses de la peau puisque l'on court le risque de produire des phénomènes de reviviscence au niveau des tuberculides ou autres lésions en évolution.

On n'ignore pas en effet que la tuberculine peut contenir des fragments de corps bacillaires et certains expérimentateurs ont pu, en les inoculant par scarification dans le derme, déterminer l'éclosion de tuberculides.

1. Siebert. *D. Gesellschaft für Kinderheilk. Verhandl. und med. Klinik*, 1907, n. 39.

2. Oppenheim. *Wien. Klin. Woch.*, n. 32, 8 août 1907.

3. Pfaundler. *Muench. med. Woch.* 1907, n. 26.

Nous nous sommes assez souvent trouvés en présence d'enfants dont la peau était parasitée par la gale ou infectée par de la pyodermite (abcès superficiels, ecthyma, impetigo) et chez lesquels nous désirions pratiquer la cuti-réaction. — Quand le bras, pour une raison même moins importante que les précédentes, ne nous présentait pas une peau saine, nous n'hésitions pas à choisir un coin de peau nette et nous n'avons jamais en prenant les précautions voulues, observé d'infection secondaire.

Diagnostic positif.

Les caractères de la papule de cuti-réaction sont suffisamment précis pour que le diagnostic positif soit aisé à établir. Chemin faisant nous avons insisté sur les différents degrés de la réaction. Nous avons vu que la réaction pouvait être douteuse lorsque la scarification tuberculinée tout en se distinguant de la scarification témoin ne devenait pas une papule érythémateuse. Certaines *pseudo-réactions* surviennent dans des conditions déterminées et peuvent induire en erreur l'observateur non averti. Lorsque la tuberculine est polluée par des saprophytes, il se forme aux points de scarification, de petits nodules recouverts de croûtes de 2 à 3 millimètres de diamètre, qui suppurent et dessèchent en quelques jours.

Von Pirquet diluait d'abord la tuberculine avec du sérum physiologique. Après avoir observé une inexplicable série de pseudo-réactions chez des enfants bien portants il n'emploie plus que la tuberculine pure ou additionnée de glycérine phéniquée à 5 0/0 afin d'éviter l'infection secondaire.

Engel et Bauer (1) ont décrit des papules « petites mais nettes » chez des nourrissons indemnes de tuberculose à mettre sur le compte de tuberculine polluée. Cette hypothèse explique le pourcentage beaucoup trop élevé de ces auteurs qui obtiennent 6 C. R. + sur 48 nourrissons alors que V. Pirquet n'a pu en réussir que 14 sur 441 nourrissons.

1. Engel et Bauer, *Berl. Klin. Woch.*, n. 37, 16 sept. 1907.

Quoique nous ne l'ayons pas observé, les enfants atteints d'impetigo peuvent présenter de petites vésicopustules sur les deux scarifications dues sans doute à des germes de la peau.

Enfin il va sans dire que si la scarification témoin a été par hasard touchée par la tuberculine, elle fournira une réaction positive, mais seulement dans les cas où l'autre scarification réagit typiquement. Cela n'arrive jamais chez des sujets qui ne réagissent pas.

Diagnostic différentiel. — Le nombre d'erreurs possibles est très limité en pratique. Cependant nous allons en énumérer quelques-unes et montrer qu'il pourrait être difficile d'affirmer la nature d'une papule, considérée seule, à l'exclusion de tout autre renseignement clinique.

Vaccine vraie (1). — A la fin du 3^e ou du 4^e jour l'éruption vaccinale vraie apparaît sous forme d'une légère élévation, d'une papule rougeâtre, transformée le lendemain en un bouton saillant, non acuminé, mais plutôt légèrement aplati.

N'est-ce pas la description à peu de chose près d'une papule tuberculinique. Le bouton vaccinal est très prurigineux.

A la fin du 5^e jour ou le 6^e jour l'élément a grossi, il se montre sous l'aspect d'une vésicule aplatie dont le centre est ombiliqué et opaque, dont la périphérie est argentée et s'entoure d'une aréole inflammatoire reposant sur une base indurée.

Mentionnons le caractère exceptionnel de la bulle de cuti-réaction et ajoutons que si le halo rappelle l'aréole vaccinale sa coloration générale est plus violacée et plus terne que celle du bouton vaccinal.

Nous voyons que sans l'aide des commémoratifs et de l'évolution, on peut lors d'un examen superficiel, confondre un bouton de vaccine, avant la période de maturité, avec une cuti-réaction vésiculeuse très intense, *vacciniforme*, comme nous proposons de la nommer.

Le terme *pseudo-vacciniforme* est peut être moins heureux et signifie simplement que l'élément papulo-érythémateux très

saillant ne rappelle le bouton vaccinal que par son halo rouge.

Fausse vaccine ou vaccin chez un réfractaire. — Au premier type correspond au niveau de la piqure une papule rosée à peine saillante, dépourvue d'aréole, disparaissant au bout de quelques jours sans laisser de traces.

On ne saurait distinguer cet élément d'une cuti-réaction légère si ce n'est par son caractère prurigineux qui s'attache d'ailleurs à tous les boutons de vaccine.

Le second type auquel correspond une papule acuminée plus large, plus rouge, plus visible surmontée d'une petite vésicule à son sommet, entourée d'une aréole peu prononcée, donnant à la dessiccation une petite croûte qui tombe rapidement sans laisser de cicatrice sous elle, répond à notre cuti-réaction vaccinoforme davantage encore que la vaccine vraie. Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit à propos de la coloration.

CUTI-RÉACTIONS A DES TOXINES DIVERSES

2. **Toxine diphtérique.** — Ferrand et Lemaire (1) ont entrepris des cuti-réactions avec la toxine diphtérique pure ou diluée de l'Institut Pasteur de Paris et distinguent deux variétés de réaction.

Réaction légère. — Faible soulèvement rouge de 5 à 6 millimètres de diamètre bien limité.

Réaction forte. — Soulèvement rouge de 6 à 12 millimètres, assez franchement papuleux dans son ensemble, mais moins que ne le serait une cuti-réaction à la tuberculine de même étendue. Bourrelet oedémateux. Pas d'apparence urticarienne ni de halo.

La réaction dans son ensemble se rapproche de certaines cuti-réactions légères ou moyennes.

Schick (2) décrit à la cuti-réaction diphtérique une vésicule purulente au centre de l'élément érythémato papuleux, ce qui suffirait à la mettre à part. Elle n'est pas décrite par Entz qui a pratiqué des cuti-réactions avec des toxines diverses.

1. Ferrand et Lemaire, *loco cit.*

2. Schick, *loco cit.*

2. **Toxines typhique, paratyphique, pyocyanique, cholérique, charbonneuse.** — Entz (1) a obtenu des papules érythémateuses tout à fait comparables aux papules tuberculiniques.

Un observateur averti distinguerait sans doute quelques caractères différentiels entre ces cuti-réactions variées, mais ne les ayant pas vues, nous ne saurions mieux faire que de les mentionner. C'est une question encore à l'étude.

Cuti-réactions médicamenteuses. — Un certain nombre d'auteurs se demandant si la cuti-réaction n'était pas due à un phénomène inflammatoire banal, ont pratiqué des scarifications *glycérinées* et se sont convaincus qu'il n'en résultait aucune papule érythémateuse.

Ferrand et Lemaire n'ont vu aucune réaction avec la *glycérine phéniquée* au vingtième et au dixième, avec de la *térébenthine pure*. Ils ont obtenu : un léger soulèvement papuleux rose avec croûte centrale par la *glycérine sublimée* au dixième : un soulèvement plus accentué et bourrelet très apparent à contenu liquide avec de la *glycérine sublimée* au cinquième. Si au premier abord ces réactions ressemblaient à certaines cuti-réactions tuberculineuses on constatait rapidement que la papulation était beaucoup moins nette, la rougeur moins vive, sans halo, sans œdème.

En fait la question diagnostique ne se pose pas puisque c'est en général celui qui pratique la cuti-réaction qui en observe le résultat.

Nous voulions surtout montrer dans ce chapitre les frappantes analogies qui existent entre la vaccine chez le réfractaire et la cuti-réaction à la tuberculine, épreuves d'*allergie*, et signaler les cuti-réactions toxiques primaires, sœurs nouvelles-nées de la cuti-réaction à la tuberculine.

CUTI-RÉACTIONS A LA TUBERCULINE (Autres procédés).

Réaction à la piqûre de Hamburger (Stichreaktion von Escherich und Hamburger). — Dans un mémoire récent Hamburger décrit avec détails la réaction cutanée que provoque l'injec-

1. Entz, *loco cit.*

tion sous-cutanée de tuberculine et sur laquelle Epstein (1), Karl Spengler, Schick (2) avaient déjà attiré l'attention. Escherich (3) l'appela « *Réaction à la piqûre* ».

Hamburger (4) injecte un dixième de centimètre cube de tuberculine, soit une division de la seringue de Pravaz, sous la peau de la région externe de l'avant-bras gauche, en dirigeant toujours l'aiguille vers la main, et en évitant de l'enfoncer. On flambe l'aiguille de platine iridié mais on ne désinfecte pas la peau et on ne met pas de pansement. On tarit le suintement sanguin avec un peu de coton.

Lorsque la cuti-réaction de V. Pirquet avait été positive Hamburger injectait un millième de milligramme (0.001 *mg.*) de tuberculine ancienne de Koch. Au contraire quand la CR = — l'auteur élevait les doses jusqu'à un centième de milligramme et un dixième de milligr. Rarement il a atteint le milligramme de suite. La dilution de la tuberculine se fait avec de l'eau salée stérile à 85 0/0.

Il y a deux zones de réaction à distinguer :

Une première zone, la plus étendue, correspond au dépôt sous cutané du liquide qui s'échappe de l'aiguille.

Une seconde zone correspond à la piqûre faite à la peau par l'aiguille.

Les deux zones sont caractérisées par de la rougeur, de la tuméfaction, de la sensibilité à la pression, une élévation locale de la température. La première a son centre à l'endroit où s'est arrêtée, sous le derme, l'extrémité de l'aiguille de la seringue : son étendue dépend de la quantité de liquide injectée et du degré de concentration de ce liquide. La seconde est provoquée par la petite quantité de tuberculine qui reste adhérente à l'orifice de la piqûre : son intensité dépend des mêmes facteurs (quantité de tuberculine, degré de concentration du liquide).

Les premières traces de la réaction se montrent, d'ordinaire, entre la sixième et la dixième heure qui suit l'injection, sous la forme d'une petite tache rouge ou d'un léger endolorissement, à 1 ou 2 centimètres en amont de la piqûre. Le lendemain, on est à même de constater, à cette même place, une rougeur plus accentuée, dans une zone de 10 à 20 millimètres de diamètre ; à ce niveau, la palpation décèle une tuméfaction de même étendue, douloureuse ; une légère rougeur, avec ou sans infiltration, se voit également au niveau de l'orifice de piqûre. Par-

1. Epstein. *Prager med. Wochenschrift*, 1891, n. 1 et 2.

2. Schick. *Jahrb. für Kinderheilk.* Bd. 61, 1905, p. 811.

3. Escherich. *Jahrb. für Kinderheilk.* Bd. 33, 1892, p. 369.

4. Fr. Hamburger. Ueber den Wert der Stichreaktion nach tuberkulininjektion. *Wien. Klin. Woch.*, 1908, n. 42, p. 381.

fois ces deux zones de réaction sont superposées. Le surlendemain, rougeur et tuméfaction ont gagné en intensité et en étendue, occupant une zone elliptique, dont le grand diamètre, parallèle à l'axe du membre, peut atteindre jusqu'à 90 millimètres et le transversal 50. Il peut y avoir des démangeaisons et de la fièvre. La phase de résolution débute, en général, le troisième jour, mais jusqu'au sixième jour et quelquefois beaucoup plus longtemps on voit subsister un léger épaississement et une coloration brunâtre de la peau, au niveau de cette même zone, avec desquamation.

Cet épaississement léger, rouge brunâtre de la peau est caractéristique de la réaction à la piqure pour Hamburger. On peut déjà dans le courant du premier jour qui suit l'injection se rendre compte si la réaction sera positive ou négative. Elle sera négative s'il n'y a pas de rougeur en 24 heures après injection de 0.1 ou 0.01 mg. de tuberculine. Les réactions tardives au bout de 48 heures sont l'exception (1 fois sur 200 cas).

Nous insisterons sur les faits suivants. La réaction est douloureuse, prurigineuse (plus le 2^e jour que le 1^{er}), elle occasionne souvent de la fièvre.

Nous allons maintenant passer en revue quelques procédés qui dérivent de la méthode de Von Pirquet mais en différent parce qu'ils n'utilisent ni scarification ni piqure. Elles ont pour principe la friction ou le dépôt simple de la tuberculine sur la peau.

Réaction percutanée ou réaction à la pommade tuberculeuse de Moro (1). — Le terme percutané nous semble mauvais parce qu'il est peu expressif et prête à confusion.

Cet auteur a eu l'idée de se passer de scarification linéaire ou punctiforme et d'essayer si la friction de tuberculine incorporée à une pommade ne provoquerait pas aussi une réaction.

La technique à employer est la suivante :

Se servir d'une pommade contenant 50/0 de tuberculine ancienne Koch, composée de parties égales de tuberculine et de lanoline anhydre. Avec ce dernier excipient, on obtient une pommade qui réalise le maximum de concentration. Avant d'y incorporer la tuberculine, il faut avoir soin de porter la lanoline à une température de 20 à 30°. La pommade

1. Moro, Ueber eine diagnostisch Verwerthbare Reaktion der Haut auf Einreibung mit Tuberkulinsalbe. *Muench. Med. Woch.*, n. 5, 4 février 1908, p. 216.

ainsi obtenue se conserve presque indéfiniment, dans une glacière. Pour 100 essais, il suffit d'environ 10 grammes de pommade.

Les frictions ont été faites de préférence dans la région épigastrique, et sur une étendue de peau, d'environ 5 centimètres de diamètre. Quand cette zone cutanée était déjà le siège d'efflorescences, la pommade était appliquée sur la région thoracique, au voisinage d'un des mamelons. Chaque friction durait de 30 à 60 secondes. On laissait ensuite la partie frictionnée, à nu, pendant une dizaine de minutes. L'application subséquente d'un pansement protecteur est superflue.

En cas de résultat négatif de l'épreuve, la peau, au siège de la friction, ne présente nulle trace d'une réaction quelconque ; en cas de résultat positif, la réaction se traduira par une éclosion d'efflorescences papuleuses, en forme de boutons. Moro distingue à cette réaction trois degrés :

1^o Réaction faible. — Au bout de 24 à 48 heures, rarement plus tard, apparaissent à l'endroit frictionné, de petites nodosités discrètes (de 2 à 10), isolées, presque toujours d'une teinte rouge très nette, rarement pâles et inapparentes ; leur diamètre varie de 1 à 2 millimètres. Le plus souvent, ces efflorescences disparaissent au bout de quelques jours, sans avoir donné lieu à la moindre démangeaison.

2^o Réaction d'intensité moyenne. — D'ordinaire, au cours des premières vingt-quatre heures, la zone frictionnée est envahie par des nodosités rouges, très nombreuses (jusqu'à 100 et davantage), miliaires, ou de dimensions plus grandes (leur diamètre atteignant jusqu'à 3 millimètres). Cette éruption reste circonscrite à la zone frictionnée ; d'ordinaire elle s'accompagne, au début, de démangeaisons. Elle subsiste sans changement, pendant plusieurs jours ; puis elle pâlit progressivement jusqu'à disparaître.

3^o Réaction forte. — Au siège de la friction on voit éclore au bout de quelques heures, de très nombreuses nodosités (jusqu'à 100 et au-delà), rouges, d'un diamètre relativement considérable, reposant sur un fond d'inflammation. Cette dermatite s'accompagne toujours de prurit. Maintes de ces efflorescences sont le siège d'un travail exsudatif, et elles peuvent ainsi acquérir un diamètre de 5 à 8 millimètres. L'éruption déborde en dehors de la zone frictionnée. Au bout de quelques jours, les efflorescences se dessèchent et une desquamation s'établit à leur niveau. Au bout de deux semaines, il n'en subsiste plus de trace autre qu'une pigmentation brunâtre de la peau.

Quel que soit le degré atteint par la réaction jamais celle-ci ne s'accompagne de phénomènes généraux tels que fièvre, etc. Du reste, la réaction forte est relativement rare ; elle n'a été observée que trois fois sur un total de 37 épreuves ayant donné lieu à un résultat positif. Une réaction

d'intensité moyenne a été observée 25 fois, et une réaction faible 9 fois. *C'est dans les cas de scrofule et dans ceux de tuberculose osseuse que la réaction se produit avec le plus de netteté.* L'inverse a lieu dans les cas de tuberculose pulmonaire. La conformation du tégument externe a une influence bien manifeste sur les caractères de la réaction. Une peau succulente et abondamment vascularisée (turgescence), réagit avec facilité, contrairement à ce qui a lieu chez les sujets cachectiques a peau plus ou moins atrophiée.

J. Lignières (1) (Buenos-Aires). Cuti-réaction à la tuberculine par friction.

Le procédé étudié d'abord chez les bovidés consiste chez l'homme à raser la surface de la peau et à la frotter de quelques gouttes de tuberculine brute. Chez l'homme sain cette opération n'est suivie d'aucune réaction, chez les tuberculeux elle produit en 24 heures une réaction spécifique susceptible de revêtir plusieurs formes.

A la surface de la peau apparaissent des papules en nombre variable allant du rose très pâle jusqu'au rouge foncé ; à la base de ces papules il y a généralement une auréole de la même teinte.

Dans certains cas les papules sont si nombreuses qu'elles arrivent à se confondre et à former des îlots confluents, ou même une véritable plaque oedémateuse et rouge. L'éruption peut s'arrêter au stade de simple papule et disparaître au bout de 4-5 jours, ou bien elle arrive jusqu'au stade de vésicule ou de vésicopustule avec formation de vraies croûtes. Durant l'évolution de l'éruption, le sujet éprouve une sensation de démangeaison, mais il n'a ni fièvre, ni phénomènes généraux.

D'après Lignières cette cuti-réaction est très facile à appliquer et n'est nullement douloureuse. Elle ne présente pas le moindre danger d'infection, la peau n'étant pas ouverte ; elle est très caractéristique.

Ce procédé serait surtout indiqué chez les enfants car la *dermo-réaction* (c'est le terme proposé par l'auteur pour la cuti-réaction de Von Pirquet) et l'*ophtalmo-réaction* peuvent susciter des accidents. On peut combiner les deux procédés (cuti et dermo-réaction) : Au lieu de déposer la tuberculine sur la scarification on frotte la peau avec la tuberculine sur toute la superficie de la région scarifiée.

1. J. Lignières (Buenos-Aires). Sur un nouveau mode de produire chez l'homme tuberculeux les réactions de la peau à l'aide de la tuberculine, *Centralbl. f. Bakter. I. Origin.*, t. XLVI, 10 mars 1908, pp. 373-377.

Lautier 1). *Cuti-réaction à la tuberculine par simple dépôt.*

Ce nouveau procédé décrit à la Réunion biologique de Bordeaux dérive du précédent.

Il en diffère par la non préparation de la peau. Il suffit d'appliquer pendant 24 à 48 heures sous un carré de gutta-percha maintenue par des bandes un petit tampon d'ouate imbibé de 2 à 3 gouttes de tuberculine au 1/100. Chez les tuberculeux il se produit une réaction plus ou moins intense qui persiste avec netteté pendant les heures qui suivent l'enlèvement du pansement. La rougeur diffuse disparaît lorsque la peau reste à l'air libre.

Voici les variétés de la réaction :

1^o Tantôt c'est un placard irrégulier, rouge, chagriné, sec au toucher, parsemé de petites vésicules remplies d'un liquide incolore, qui est sensible au toucher et devient le siège de prurit.

2^o Tantôt la réaction est plus discrète. Elle est formée par des vésicules remplies de liquide incolore ; ces vésicules disséminées sont entourées d'une zone rouge ; ces zones rouges plus ou unies forment des traînées irrégulières.

3^o Enfin il peut exister de la rougeur et un épaissement marqué de la peau sensible à la vue et au toucher. Les vésicules sont agminées en 2 ou 3 groupes. La peau reste saine entre les groupes.

Cette réaction simple sans danger aucun dure de 2 jours à 3 semaines (une fois).

Ces procédés non sanglants d'une extrême simplicité méritent d'être étudiés afin d'observer s'ils peuvent se substituer avec avantage à la cuti-réaction de V. Pirquet. Nous objecterons à la pommade de Moro qu'elle nécessite une préparation plus minutieuse, plus compliquée que celle de la tuberculine fournie par les Instituts français.

On doit savoir aussi que ces applications externes de tuberculine ne mettent nullement à l'abri du Lichen scrofulosorum ou d'autres manifestations cutanées chez les prédisposés.

1. R. Lautier (Bordeaux). Nouveau procédé de cuti-réaction à la tuberculine chez l'homme. *C. R. Soc. Biologie*, t. LXIV, p. 91, 7 janv. 1908.

CHAPITRE II

SPÉCIFICITÉ CLINIQUE DE LA CUTI-RÉACTION. VALEUR DIAGNOSTIQUE

Nous avons entrepris l'étude de la cuti-réaction afin d'étudier sa valeur diagnostique. Répond-elle à une tuberculose en évolution ou à un foyer latent ? Est-elle un signe certain d'infection ou d'intoxication tuberculeuse ? A-t-on le droit d'appeler tuberculeuse une maladie au cours de laquelle on la constate ? — Nous renseigne-t-elle sur la gravité et l'étendue des lésions ?

Est-on autorisé en l'absence de tout signe clinique à penser que le sujet réagissant positivement est malgré tout tuberculeux ?

D'une façon générale il y a lieu de diviser les cas observés suivant l'âge.

L'enfant réagit d'autant plus facilement qu'il est plus avancé en âge, si bien que la proportion des adultes à C. R. $+$ est énorme.

Von Pirquet pense, non pas que la réaction n'a aucune valeur chez l'adulte comme on le lui a fait dire par erreur, mais que les adultes indemnes de tuberculose clinique fournissent un très grand nombre de réactions positives parce que peu d'entre eux ont complètement échappé à l'influence nocive du bacille de Koch.

Le nouveau-né ne réagit jamais à la cuti-réaction. Le nourrisson qui n'a pas encore eu le temps de s'injecter réagit exceptionnellement à l'épreuve de la cuti-réaction et guère avant 6 mois.

Les enfants atteints de tuberculose ganglio-pulmonaire, répondent presque tous positivement sauf de rares exceptions.

Mentionnons-les de suite. Les phthisiques porteurs de cavernes pulmonaires, les cachectiques aux approches de la mort, les tuberculeuses généralisées miliaires aiguës ou à foyers multiples de caséification viscérale ne réagissent pas. — Cependant nous devons souligner le cas particulier des méningites tuberculeuses qui 2 ou 3 jours avant la terminaison fatale réagissent encore positivement. Presque toutes les méningites éprouvées par nous ont eu C. R. +.

Les jeunes enfants ressortissant cliniquement au début du 2^e degré de l'affection présentent des réactions moyennes et fugaces quand l'état général est relativement bon. La fièvre n'empêche pas la réaction.

Une réaction légère et persistante laissant longtemps une macule brune sur la peau est l'indice d'une tuberculose torpide. Ce sont les réactions que l'on observe souvent dans l'adénopathie bronchique ou mésentérique, dans la péritonite tuberculeuse avec ascite à tendance fibro-caséuse, dans la tuberculose chronique apyrétique de la première enfance de Marfan. Cette dernière affection mérite de nous arrêter.

Souvent on voit à l'hôpital des enfants au-dessous de 2 ans présentant peu de signes cliniques, une courbe thermique voisine de la normale, un peu d'amaigrissement, de la pâleur, un état flasque des chairs, quelques légers troubles digestifs, un gros ventre tantôt tendu, tantôt mou. Mais le foie et la rate sont hypertrophiés. On hésite longtemps avant de vouloir affirmer la tuberculose dans ces cas mal définis que tous les pédiatres connaissent bien. La splénomégalie est un argument favorable à la tuberculose. Mais elle fait penser aussi à la syphilis héréditaire.

Certains rachitiques à état général mauvais, les lympho-séro-fuleux peuvent tenir le diagnostic en suspens. Lorsque plusieurs alternatives sont discutables la cuti-réaction est appelée à rendre des services et à faire admettre la présomption de tuberculose. L'évolution ultérieure est venue dans nombre de cas en fournir la certitude.

Les enfants avoisinant l'âge de 12 ans dont un poumon con-

tient un foyer d'infiltration en voie de ramollissement réagissent parfois violemment à la cuti-réaction.

Les réactions sont intenses, rouge sombre et persistantes. Elles ne se produisent que si le sujet, quoique fébricitant depuis plus ou moins longtemps, fait preuve de résistance et lutte encore activement contre la maladie.

La valeur diagnostique de la réaction est plus intéressante à étudier chez les enfants dont la tuberculose n'est pas cliniquement certaine. Quand les enfants ne présentent qu'une obscurité de la respiration au sommet d'un poulmon coïncidant avec l'élévation de la tonalité sous-claviculaire, on est en droit d'hésiter à affirmer une *tuberculose en évolution*. Y serons-nous autorisés davantage par la présence d'une cuti-réaction nette de moyenne intensité. Nous ne le croyons pas. On peut se demander quelle est alors l'utilité de la réaction ? — Voici comme nos observations nous permettent de répondre à la question. La cuti-réaction corrobore le diagnostic de tuberculose commençante, elle ajoute un élément positif au diagnostic. Son absence dûment constatée par la répétition des réactions prend ici beaucoup plus d'importance que sa présence. On pourra en effet affirmer que l'enfant n'a même pas de foyer latent, insoupçonnable cliniquement, s'il refuse de réagir plusieurs fois à l'épreuve tuberculinique.

Nous avons été frappés de la fréquence et de l'intensité des cuti-réactions pratiquées chez des enfants *indemnes de tuberculose clinique*. Plus les enfants par leurs antécédents héréditaires et personnels nous paraissaient avoir des chances de virginité tuberculeuse plus ils nous étonnaient par la violence de leurs réactions.

Ce fait paradoxal appelle quelques réflexions.

Si l'on présuppose la formation d'anticorps multi-spécifiques dans notre organisme, on peut attribuer à la richesse et à l'activité de ces anticorps l'intensité du conflit dont nous constatons les traces cutanées.

Celles-ci seraient l'expression d'une défense bien organisée, d'une grande capacité de résistance.

Si au contraire on transpose chez le tuberculeux les résultats

que fournit la cuti-réaction diphtérique les réactions fortes indiqueraient une plus grande réceptivité à l'infection. Il semble que les faits concordent davantage avec la première hypothèse.

Le médecin qui constate chez un enfant sain d'apparence, une cuti-réaction positive, possède sur cet enfant un renseignement qu'il peut consigner sur ses fiches comme l'on met une valeur de placement en portefeuille. Le moment peut venir où l'indication recueillie deviendra intéressante.

Dans l'avenir de cet enfant deux alternatives pourront se présenter. Au bout de quelques années la réaction fait défaut. On sera autorisé à conclure que le petit foyer anatomique est guéri.

Si par contre les caractères de la réaction se sont modifiés, ont augmenté ou diminué d'intensité un nouvel examen clinique confirmera ou infirmera les données fournies par la réaction.

Mais le médecin se gardera de tirer des conclusions pronostiques ou thérapeutiques sans examen clinique complet.

Nous n'avons pas mentionné encore la fréquence de la cuti-réaction dans les tuberculoses localisées, ganglionnaires ou ostéo-articulaires. Il semble que lorsque la tuberculose se limite à un foyer la cuti-réaction soit plus nette, plus intense. Un certain antagonisme paraît régner entre les tuberculoses localisées chirurgicales et les lésions viscérales ou médicales.

On a même voulu leur reconnaître à cause de la rareté de leur transmission réciproque une origine bacillaire différente. Les cuti-réactions différentielles de Detre (1) ont été faites dans ce sens. Cet auteur donne d'abord les raisons qu'il a de substituer à la tuberculine ordinaire un filtrat de culture tuberculeuse en bouillon. Il est beaucoup plus actif, offre des réactions cliniques là où l'ancienne tuberculine n'en donne pas, contient des substances beaucoup plus délicates, à caractère *thermolabile*, ce qui les rapproche des toxines vraies. Or, vis-à-vis de tels filtrats, les tuberculoses pulmonaires récentes se montrent d'une sensibilité sans pareille.

1. Detre. Differentielle tuberkulinreaktionen. *Orsori Hetilap* (Budapest), 10 nov. et *Wien. Klin. Woch.* 30 janv. et 6 févr. 1908, pp. 149 et 173.

Pour savoir maintenant si l'on peut connaître, par l'emploi des filtrats, l'origine d'une infection tuberculeuse, Detre pratique la cuti-réaction sur le bras droit avec du filtrat de culture tuberculeuse humaine, sur le bras gauche avec celui d'une tuberculose bovine (0,00000001 gr. comme dose initiale, pouvant être éventuellement dépassée plus tard). D'ordinaire, c'était le filtrat humain qui provoquait la réaction la plus intense, ce qui la montre qualitative non moins que quantitative. Exception pour les tuberculoses chirurgicales et cutanées, les enfants où Detre a souvent constaté une réaction plus intense avec le filtrat bovin. De plus, on voit souvent les caractères cliniques de la maladie être en relation avec certains types de la cuti-réaction, dont Detre reconnaît 4 principaux, aigu, chronique, rudimentaire, négatif, et pour lesquels il tente une interprétation.

Detre a étudié 110 cas de tuberculose : 4 phthisies avancées restèrent négatives à toute épreuve, 9 ne réagirent qu'à la tuberculine de Koch, 70 au filtrat humain, 9 au filtrat bovin seul, 22 aux deux filtrats. L'auteur pense que l'organisme récemment infecté serait en état de réceptivité pour la « toxine » et la « protéine » : plus tard s'élaborerait une immunisation contre la toxine puis contre la protéine endotoxique lorsque le processus est très avancé.

La relation de leurs 145 observations de cuti réaction montre que Heim et John (1) ont obtenu des résultats comparables à ceux de Hamburger et Sluka.

Les adultes ne rentrent pas dans le cadre de cette étude. Les quelques sujets que nous avons observé ont réagi. C'étaient des infirmières ou des médecins. J'ai pratiqué l'épreuve sur moi-même. La réaction s'est montrée positive de moyenne intensité en 48 heures, a persisté une dizaine de jours en s'effaçant graduellement. Il en reste des traces encore visibles au bout de trois semaines : je ne me considère pas comme tuberculeux pour cela. Je puis cependant faire remarquer que j'étais un enfant lymphatique, « scrofuleux » comme on disait encore il y a 20 ans, ayant pris

1. Heim et John, Allergie und Tuberkulip, filtratproben nach v. Pirquet-Detre. *Wien. Klin. Woch.* 20 févr. 1908, p. 253.

pendant une dizaine d'années des bains d'eaux mères salines. Les manifestations ganglionnaires ont disparu sans laisser de traces mais il me reste de la conjonctivite chronique et des tendances à l'eczéma séborrhéique non suintant. J'ai passé dix ans de ma vie dans les hôpitaux exposé à la contagion tuberculeuse. Rien d'étonnant à ce que je sois porteur d'un ganglion enkysté ou crétacé, mais si je fus un lympho-sérofuleux, je ne suis pas un tuberculeux. Toutefois la cuti-réaction positive se comprend fort bien chez moi.

Envisageons d'ensemble notre conception sur la valeur diagnostique de la cuti-réaction. La cuti-réaction motive un diagnostic de tuberculose sans pouvoir le déterminer à elle seule. Elle constitue un moyen d'investigation anatomique, voire histologique, nous révélant la présence d'un *foyer tuberculeux latent ou patent*. Elle acquiert la valeur d'une *constatation anatomique in vivo* au même titre que le ganglion crétacé ou caséux enkysté est une constatation nécropsique, une trouvaille d'autopsie démontrant une tuberculose guérie ou latente n'ayant pas joué de rôle prépondérant dans les causes de mort.

La cuti-réaction ne saurait dès lors qu'être un témoin de tuberculose, mais nullement l'indicateur de l'étendue, de la gravité ou du siège des lésions à l'exclusion de la clinique. Elle constate la toxi-infection tuberculeuse et non la maladie.

Elle apprécie qualitativement et non quantitativement l'infection ou l'intoxication par le bacille de Koch.

La présence de la cuti-réaction au cours d'une maladie aiguë ou chronique autre que la tuberculose, n'autorise nullement à conclure au caractère tuberculeux de la maladie chez le sujet éprouvé. Aussi bien ne peut-on prétendre que le rhumatisme chronique soit une maladie tuberculeuse parce que souvent la cuti-réaction est positive au cours de cette affection.

Nous avons relevé chez quatre enfants atteints de rhumatisme noueux des réactions positives moyennes ou intenses. Est-ce à dire pour cela que le rhumatisme noueux soit tuberculeux. C'est possible, non certain.

Notons toutefois que nos constatations justifient l'hypothèse

du Prof. Landouzy (1) qui considère le rhumatisme noueux comme le résultat d'une bacillémie transitoire.

Etude de nos observations.

Nos observations cliniques nous conduisent à admettre la spécificité clinique de la cuti-réaction. Nous avons établi qu'elle répondait à un foyer latent ou patent de tuberculose.

La plupart de nos autopsies sont favorables à l'hypothèse de la spécificité. Sur un total de 210 cuti-réactions et 16 oculo-réactions nous avons pu pratiquer 22 autopsies.

Dans 13 cas nous avons pu constater la concordance entre la cuti-réaction ou l'oculo-réaction et l'autopsie.

Chez 8 malades seulement la tuberculose s'affirmait cliniquement; 5 étaient des méningites (avec ou sans autre lésion tuberculeuse) ce qui est contraire aux observations de certains auteurs qui concluent à l'absence fréquente de la réaction en cas de pie mérite basilaire. Constatons même que les méningites réagissent à la première épreuve.

Le cas n° 1 se rapporte à une petite fille de 3 ans entrée pour une gonococcie oculaire et vulvaire compliquée au bout de quelques semaines d'une arthrite cervicale sans doute blennorrhagique. La cachexie est survenue lentement chez cette petite sans qu'on pût découvrir un foyer de tuberculose. Atteinte de placards gangréneux disséminés, elle a succombé à une broncho-pneumonie. Les deux premières cuti-réactions étaient restées négatives. La troisième devint positive et coïncidait avec une légère amélioration. On ne trouva que des ganglions trachéobronchiques jaunâtres où le microscope décèla des cellules géantes.

Le cas 7 se présenta d'abord comme une pleurésie enkystée du sommet droit. La cuti fut négative la première fois. Ce n'est qu'après quelques semaines de séjour hospitalier que l'apparition d'un bruit de pot fêlé succédant à une matité de bois sous-clavi-

1. Landouzy, *Congrès de Reims* 1907.

culaire suggéra l'idée d'une caverne masquée par une coque d'adhérences pleurales épaisses, ce que confirma la cuti-réaction et l'autopsie.

Le cas 8 est intéressant parce que la diminution et la disparition de la réaction ont suivi parallèlement la progression de la cachexie et l'affaiblissement de la résistance du petit garçon, qui présentait des ganglions épitrochléens et cervicaux gros comme des noix et non ramollis.

Le 19 avril il réagit positivement, le 1^{er} juin sa réaction devient douteuse, le 10 juin 14 jours avant la mort la réaction fait défaut.

Analogue est le cas 9, petite fille de 5 ans, chez laquelle la réaction précédant la mort de 4 jours est plus légère que la première pratiquée 8 jours avant.

Dans 5 cas sur 13 la tuberculose ne s'imposait pas cliniquement et c'est l'autopsie qui s'est chargée de vérifier les résultats de la cuti-réaction.

Nous avons observé trois faits de concordance négative où l'autopsie a confirmé par l'absence macroscopique de tuberculose le diagnostic clinique.

Par contre trois fois nous avons noté la discordance de l'autopsie et des réactions. Examinons d'un peu près ces faits contraires à la valeur de la méthode.

Le cas 17 a présenté une oculo-réaction négative 10 jours avant la mort. La tuberculose s'imposait cliniquement et fut confirmée à l'autopsie qui révéla des lésions graves de rachitisme (médullisation intense du fémur, de l'occipital). La cachexie du sujet peut expliquer l'absence de réaction positive. D'ailleurs il s'agit d'oculo-réaction, non de cuti-réaction.

Trois jours avant la mort nous avons pratiqué une cuti-réaction chez un nourrisson de 11 mois (cas 18) absolument déshydraté par le choléra infantile. Rien d'étonnant à ce que la réaction fasse défaut. Les lésions tuberculeuses étaient très étendues.

Chez cette fillette de 4 ans 1, 2 (cas 19) atteinte de coqueluche hypermaligne avec myocardite, nous n'avons trouvé à l'autopsie que des ganglions crétaqués indiquant une tuberculose guérie ou en voie de guérison.

L'absence des réactions précédentes se justifie donc en partie.

Que signifient les faits de concordance douteuse? Ce sont des cas que l'on peut classer dans les profits et pertes de la méthode. Nous les présentons tels que, en toute bonne foi.

La nature tuberculeuse de l'abcès ostéopathique vertébral du cas n° 20 est probable. L'hypertrophie des ganglions mésentériques, la pleurésie séro-fibrineuse plaident en faveur de la tuberculose. La réaction négative pourrait s'expliquer par l'état de faiblesse de l'enfant.

Les deux autopsies suivantes (cas 21 et 22) ne montrent pas de tuberculose mais les réactions furent douteuses. Nous avons considéré comme négatives les réactions douteuses. Nous pourrions donc classer ces deux cas dans les faits négatifs concordants et présenter notre statistique avec 86 0 0 de faits positifs.

Nous avons divisé nos observations cliniques sans autopsie en quatre catégories : Tuberculose clinique *certaine, probable, douteuse, improbable*. Nous avons cru devoir établir une distinction entre les cas où l'induration d'un sommet implique une présomption grave de tuberculose et les cas où l'on peut soulever l'hypothèse de tuberculose par exclusion, par induction, ou parce que la présence de la réaction préjuge dans ce sens.

Quand la première réaction se montre négative, mais suivie de réactions positives ultérieures, nous ne la mentionnons pas au total des réactions négatives.

Les réactions négatives concernent 3 tuberculoses pulmonaires avancées et 2 méningites. Chez un typique porteur d'une fistule tuberculeuse la réaction s'est montrée absente. Nous n'en saurions donner une explication. Il est possible que de nouvelles interrogations cutanées eussent fourni des réponses probantes.

L'épreuve cutanée a confirmé le diagnostic clinique dans tous les autres cas de tuberculose avérée.

La plus forte réaction fut celle d'une fille de 14 ans atteinte de ramollissement pulmonaire gauche assez étendu. Elle se montra persistante, de forme irrégulière, *en carte de géographie*, de couleur rouge sombre. L'état général de cette enfant, quoique compromis, témoigne encore de beaucoup de résistance.

Les réactions légères torpides, de couleur terne, se rencontrent dans les tuberculoses atténuées à évolution lente : Péritonite fibro caséuse, mal de Pott, induration d'un sommet, tuberculide du médius de la main droite deux fois grattée et cautérisée par M. Marfan. Le conflit de l'antigène et de l'anticorps est presque silencieux.

Les tuberculeux probables nous fournissent 95 0, 0 de réactions positives. Ce chiffre est assez éloquent pour plaider en faveur des services que peut rendre la méthode.

Voici deux cas de tuberculose bénigne latente (spléno et hépatomégalie, induration d'un sommet et une péritonite bacillaire probable) dans lesquels seule la répétition des inoculations tuberculiniques a révélé la nature tuberculeuse de leur affection.

Une fillette de 4 ans atteinte de coqueluche avec léger épanchement pleural et adénopathie trachéobronchique, a présenté une réaction négative 4 semaines après une positive, sans que l'aggravation de son état général motive cette défection.

Nous avons placé 30 cas sous la rubrique *Tuberculose clinique douteuse*. On se demandera pour quelle raison telle pleurésie est douteuse et telle autre probable. Une pleurésie sérofibrineuse à gros épanchement 800 gr. : lymphocytaire, survenant chez le fils d'un tuberculeux à tension artérielle affaiblie, à cuti-réaction positive a toutes chances d'être tuberculeuse. Il est moins certain qu'une pleurite sèche coïncidant avec une bronchite aiguë, même chez un enfant issu d'un père tuberculeux, le soit tant que la cuti-réaction reste négative. Telle est l'espèce des distinctions que nous avons cru pouvoir établir.

Nous avons déjà signalé d'autre part 4 cas d'érythème noueux qui ont tous présenté des réactions marquées et chez lesquels la présomption de tuberculose annoncée par la réaction s'appuie sur des signes cliniques d'importance inégale, ce qui nous a fait ranger 3 cas dans les douteux et un plus net parmi les probables.

La fièvre typhoïde ne nous a pas paru favoriser la réussite des vaccinations. 4 fois sur 4 la réaction s'est montrée négative. 2 enfants avaient violemment réagi au moins 14 jours avant le

début de la période fébrile. Deux autres cas de dothientérie présentèrent une O. R. + et une O. R. —.

Parmi les enfants ne présentant pas de signe clinique de tuberculose, nous avons constaté 52 réactions positives pour 69 négatives et 3 ophtalmo-réactions positives pour 7 négatives. Nous avons été frappés de ce que des réactions intenses, avec ou sans formation de croûte, survinrent chez des enfants dont l'état général paraissait excellent, dont le teint pour quelques-uns d'entre eux était florissant.

Le nombre d'enfants visités par le bacille de Koch serait très grand d'après notre statistique qui nous semble forte par comparaison avec celle des autres auteurs.

Voici comment nos enfants ont réagi d'après l'âge :

De 0 à 24 mois	= 11 CR +	18 CR —	= 29
De 2 à 5 ans	= 47 CR +	33 CR —	= 80
De 6 à 10 ans	= 42 CR +	28 CR —	= 70
De 11 à 15 ans	= 15 CR +	16 CR —	= 31
			210 cas

L'augmentation des réactions positives n'est donc pas tout à fait proportionnelle à l'âge.

Nous avons remarqué la fréquence décroissante de l'hérédité tuberculeuse à mesure que diminuait la probabilité de la tuberculose clinique.

Plaçons la question sur le terrain pratique, et nous dirons que la méthode trouve son emploi dans le diagnostic des tuberculoses latentes de l'enfant, insoupçonnables cliniquement. Au moment où le clinicien hésite à affirmer la tuberculose, parce que les symptômes généraux et locaux éveillent l'idée de bacillose sans l'imposer, la cuti-réaction peut prétendre faire pencher la balance dans le sens de l'infection par le bacille de Koch.

Supposons un bébé atteint de tuberculose généralisée chronique apyrétique de Marfan examiné à la campagne par un médecin qui n'a pas à sa disposition le secours éclairé d'un diagnostic magistral. Il est ennuyé et hésite. Pour se tirer d'embarras il pratique l'épreuve cutanée à la tuberculine. Elle est positive. A partir de

ce moment le praticien doit se dire : Attention : c'est peut-être de la tuberculose, et diriger la thérapeutique dans ce sens.

Voici une petite fille de 12 à 13 ans qui pâlit et maigrit, dont l'appétit diminue depuis quelque temps. La puberté n'est pas en cause. La respiration d'un sommet est obscure. L'auscultation méthodique ne révèle pas autre chose. — Dans ces cas mal définis où le médecin n'ose pas affirmer sans répéter l'examen clinique, sans voir évoluer, une cuti-réaction positive doit faire incliner le diagnostic dans le sens de la tuberculose.

On n'attachera toujours qu'une valeur relative aux renseignements fournis par la cuti-réaction. Les droits de la clinique restent entiers, imprescriptibles.

TABLEAU I

Concordance entre la cuti-réaction ou l'oculo-réaction et l'autopsie.

Faits positifs.

Age et sexe	Diagnostique clinique	Cuti ou oculo-réactions	Autopsie
1) 4 ans F	Bronchite avec foyers de broncho-pneumonie. Vulvite et conjonctivite gonococciques. Arthrite vertébrale gonococcique. Ganglions cutanés. Cachexie.	2 premières } CR = + 3 ^e , }	2 ou 3 ganglions trachéobronchiques jaunâtres non caseux à la loupe. Cellules géantes au microscope.
2) 4 an G	Ecthyma fœrébrant. Foyer de broncho-pneumonie à la base droite. Cachexie.	CR = +	Caverne tuberculeuse à la base du poulmon droit. Rate granuleuse. Ganglions trachéobronchiques caseux.
3) 3 ans F	Bronchite diffuse avec foyer de broncho-pneumonie. Spléno-mégalie, granulation pulmonaire.	CR = +	Infiltration granuleuse des 2 poulmons. Caséification partielle. Gros ganglions caseux.
4) 5 ans G	Méningite tuberculeuse.	CR = + persistante 4 jours	Méningite basilaire. Granulations. Ganglions trachéobronchiques caseux.
5) 15 mois	Méningite tuberculeuse. Bronchite		Méningite basilaire. Ganglions trachéo-

trachéobronch. caséuse.

Caverne pulmonaire du S. D. Granu-
lie pulmonaire. Caséification pulmo-
naire.

Caverne lobe supérieur du poumon
droit. Caséification multiganglionnaire.
Ulérations iléo-coecales végétales. Péri-
tonite adhésive et granuleuse. Foie et
reins amyloides.

Méningite basilaire et de la convexité.
Granulie pulmonaire. Ganglions trachéo-
bronch. caséux.

Infiltration. Ramollissement des 2 lo-
bes supérieurs du poumon droit. Gan-
glions trachéobronch. caséux. Granu-
lations péripneumales. Infiltration tuber-
culeuse de l'iléon.

Tubercule caséux de la taille d'une
noisette dans le poumon droit. Ganglions
trachéobronch. en voie de caséification.

Infarctus emboliques des deux pou-
mons. Endocardite pariétale. Ganglions
durs grisâtres avec quelques points en
voie de caséification.

Granulations tuberculeuses sur le
chiasma et la sylvienne. Granulie pul-
monaire. Ganglions caséux.

43 autopsies +

1^{re} } ? 15 mars
2^e } CR = } + 4^{er} avril
3^e } } + 5 mai

1^{re} } lég. + 49 avril
2^e } CR = } + 4^{er} juin
3^e } } - 40 juin

1^{re} } + légère 5 juin
2^e } CR = + encore plus légère,
13 juin

CR } = +
OR }

CR = +

CR = + légère 48 heures avant
la mort

OR } = +
CR }

43 CR +

Foyer de ramollissement pulmonaire
du sommet droit masqué par une coque
épaisse d'adhérences pleurales.

Tuberculose multiganglionnaire. Infil-
tration du sommet droit. Rachitisme.
Cachexie.

Glossite exfoliative marginée. Bron-
chite légère. Granulie pulmonaire pro-
bable. Méningite tuberculeuse.

Tuberculose pulmonaire. 3^e degré.
Caverne droite. Fausse coqueluche.
Adénopathie trachéobronchique.

Coqueluche grave. Bronchopneumonie.

Coqueluche douteuse. Bronchite capil-
laire bilatérale.

Mal de Pott ancien. Méningite tuber-
culeuse.

43 cas

7) 3 ans
F

8) 3 ans
G

9) 5 ans
F

10) 9 mois
G

11) 22 mois
F

12) 4 ans
G

13) 14 ans
G

TABLEAU II

Concordance entre la cuti-réaction ou l'oculo-réaction et l'autopsie.

Faits négatifs.

Age et sexe	Diagnostic clinique	Cuti ou oculo-réactions	Autopsie
14) 4 ans G	Bronchopneumonie double. Ascariides. Oïte suppurée. Rachitisme léger. Rougeole.	OR — —	Pas de tuberculose macroscopique. Bronchopneumonie à foyers disséminés. Les ganglions trachéobronchiques et mésentériques sont plus ou moins enflammés sans trace de caséification. Le foie en voie de dégénérescence graisseuse.
15) 47 mois F	Cachexie et anémie profondes. Diarrhée chronique. Bronchite diffuse. Glosite exfoliatrice marginée.	CR — —	Pas de tuberculose macroscopique. Bronchopneumonie à foyers disséminés. Pas de bacilles de Koch au frotis des ganglions tracheaux et mésentériques plus ou moins hyperémisés. Endocardite mitrale véiculeuse. Péricardite avec épanchement. Foie gros, dur (420 gr.).
16) 9 mois G	Dyspepsie gastro-intestinale, Polyadénie. Légère bronchite. Coqueluche douteuse. Mort par convulsions.	CR } — — OR }	Rien d'anormal macroscopiquement.
		2 CR — 2 autopsies — 1 OR — 1 autopsie —	

TABLEAU III

Discordance entre la cuti-réaction ou l'oculo-réaction et l'autopsie.

Age	Diagnostic clinique	Cuti ou oculo-réactions	Autopsie
17) 3 ans G	Dyspepsie chronique. Splénoméga- lie. Méningisque. Tuberculose chronique certaine. Rachitisme. Cachexie.	OR — 40 jours avant la mort.	Granulie pulmonaire avec début de transformation caséuse, ganglions tes- ticulaires enkystés. Granulie supertuclle du foie et de la rate.
18) 41 mois G	Choléra infantile. Inanition. Obscurité de la respiration.	CR — — 3 jours avant la mort.	Sommet gauche farci de granulations grises et jaunes. Enormes ganglions caséux du médiastin.
19) 4 ans F	Couqueluche hyperalgique. Broncho- pneumonie à noyaux disséminés. Myo- cardite. Embryocardie. Erythème poly- morpe sépique. Esclares de decubi- tus. Hémiplegie spasmodique gauche.	CR — — 43 jours avant la mort.	Foyers de bronchopneumonie dissé- minés. Tubercule crétacé du sommet droit. Ganglions du hile hypertrophiés, deux enkystés, crétacés. Rate et foie infectieux. Gros rein blanchâtre. Cœur mou.

Concordance douteuse.

20)	2 ans F	Coqueluche grave. Abcès ostéopathique paravertébral. Bronchopneumonie disséminée. Gros ventre flasque.	CR = -	Pleurésie séro fibrineuse interlobaire droite. Bronchopneumonie des bases plus marquée à gauche. Ganglions mésentériques gros.
21)	3 ans 1/2 G	Coqueluche moyenne. Bronchopneumonie des deux bases.	CR = ?	Foyers de bronchopneumonie disséminée prédominante à gauche. Ganglions trachéo-br. normaux non tuberculeux.
22)	1 an G	Entre en invasion de rougeole. Bronchopneumonie double morbilleuse. Cachexie. Abcès de la fesse putride. Gangrèneux.	CR = ? 40 jours avant la mort.	Bronchopneumonie à foyers multiples. Ganglions trachéaux, mésentériques non tuberculeux. Rate grosse. Foie gras.

Au total 22 autopsies dont 16 confirmatives.		3 infirmatives.	
		3 douteuses.	
Soit	$\left\{ \begin{array}{l} 86 \\ 73 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 0 \\ 0 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{sans} \\ \text{avec} \end{array} \right.$ de confirmations
			$\left\{ \begin{array}{l} \text{les} \\ \text{douteuses.} \end{array} \right.$

TABLEAU IV
Tuberculose clinique certaine.

Age	Sexe	Diagnostique	Antécédents	Oculo-réactions Cuti-réactions	Tension artérielle
6 ans	G	Coxalgie double. Ménin- gite tuberculeuse. Angine lacunaire.	4 enfant mort de ménin- gite.	+	—
12	G	Tuberculose du S. D. 4-3e degré. Adénopathie trachéo-bronchique.	Père mort tuberculeux.	OR	CR
13	F	Caverne S. G. Cachectique. Diarrhée liquide.	Père toussait.	OR et CR	8 1/2
14 1 2	F	Caverne S. G. 3e degré.		OR et CR	10 1 2
14 1 2	F	Lupus du nez d'aspect impé- rineux.	Père mort tuberculeux.	CR	
6	F	Péritonite fibro-caséuse. Con- jonctivite phlycténulaire.		CR	
13	G	Acétonomie. Mal de Pott. Mé- ningite tuberculeuse.	Mère morte tubercul. Un frère coxalgique.	CR	
12	G	Induration S. D. Hémoptysie ancienne.	Père mort tuberculeux.	CR légère persistante	9
14	F	Péritonite fibro-caséuse.		CR légère	9-10
3	G	Mal de Pott. Bronchopneumo-		CR précoce	

5	G	Tuberculose 1-2° S. D. Adénopathie trachéobronchique.	Père tuberculeux probable.	CR
14 1/2	F	Ramollissement 2-3. Poumon g.		CR intense 15-20 millim. persistante 8 jours
7	G	Infiltration S. D au début 1 ^{er} , 2° degré.	Mère morte tubercul. Père a des hémoptysies.	2° CR moy. 6-10 millim. 22 juin 1 ^{re} CR 29 fév.
6	G	Fin de coqueluche. Abscès froid costal.		CR moy. 15-10
8	G	Induration S. D. Spinaventosa du 4 ^{er} métatarsien g.		CR légère
7	G	Méningite tub. à polynucléaires. Caverne S. G.		CR légère
3	G	S. D. 4 ^{er} degré. Spléno et Hépatomégalie. Coqueluche.	Père tuberculeux.	2° CR 28 mai ? 3° CR 17 juin + 6-8 nette légère 1 ^{re} CR 23 mai
5	G	Fièvre typhoïde légère. Abscès tuberculeux cervical antérieur avec fistule.		CR
15 mois	G	Rachitisme intense. Craniotabes marqué. Adénop. trachéobr. Infiltration poumon g. Cachexie.	Mère tuberculeuse.	CR
10 ans	F	Tuberculide phalangophalangienne du médius de la main droite. Pleurésie dr.		CR légère torpide
			14 CR + } 21 cas 6 CR — } 70 0/0 de CR +	4 OR + = 4

TABLEAU V

Tuberculose clinique douteuse.

Âge	Sexe	Diagnose	Antécédents	Oculo-réactions (Cuti-réactions)	Tension artérielle
—	—	—	—	—	—
8 1/2	G	Grippe à forme nerveuse. Délirium. Pas de Kernig mais lymphocytose rachidienne nette (2 fois).	—	+	—
12 1/2	G	Néphrite subaiguë chronique avec polyurie et tension faible. Sans bacilles de Koch dans l'urine.	—	—	OR — CR
1 1/2	F	Bronchopneumonie avec dilatation des bronches. Rachitisme. Bacillose latente ??	Père toussé	OR longt. persistante 40 février CR lég. persistante 9 jours 4 juin	9
9 ans	F	Insuffisance mitrale. Congestion pulmonaire. Fongus suspects.	—	CR moy.	9
10 ans	G	Erythème noueux. Parotidite. Induration S. G. 7 Souffle expiratoire.	—	CR moy. forte	—
11 ans	G	Induration lég. S. D. Tuberculose ?	—	—	CR
4 ans	G	Pneumonie dr. à rechutes prolongée avec état méningé sans lymphocytose et état typhoïde. Mal de Pott (?) Raideur de la colonne.	—	—	CR
12 ans	G	Adénopathie trachéo-bronchique. Rachitisme thoracique.	—	—	CR douteuse

		CR moy.			
6 ans	G	Erythème noueux. Adénopathie bronchique. Coqueluche consécutive.			
8 1/2	G	Induration S. D. non confirmée. Péricardite rhumatismale sans symphyse. Fièvre typhoïde contractée dans le service.	OR persistante 3 sem. } av. la typhoïde CR intense		
10 ans	G	Pleurésie sèche base g.		CR	13-14
8 ans	G	Bronchopneumonie double. Foyer confluent à gauche avec dilatation bronchique. Leger épanchement à gauche. Pas de bacilles dans crachats.	2 ^e tardive légère 15 juin	4 ^{or} CR ? 29 mai	
8 ans	G	Induration S. D. Congestion des bases.		CR douteuse	
8 1/2	F	Coqueluche lég. Micropolyadénie. Séjour à Hendaye.		OR	
4 1/2	F	Coqueluche bénigne. Adénopathie bronchique. Tousse continueusement.	OR		
6 1/2	F	Coqueluche moy. Tubercule latent ?	CR		
4 1/2	F	Coqueluche moyenne. Adénopathie trachobronchique.		CR	
6 1/2	G	Coqueluche simple. Induration lég. S. D.		CR	
8 ans	G	Coqueluche simple. Anaigrissement.	CR légère tardive		
2 ans	F	Dyspepsie chronique. Rachitisme.	CR		

Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Oculo-réactions Cut-réactions	Tension artérielle
9 1/2	G	Dilatation bronchique avec gangrène superficielle. Pas de bacilles dans les crachats.	—	+	—
7 ans	G	Erythème noueux. Rougeole. Albuminurie. Hématurie.		CR	
4 ans	G	Congestion pulmonaire pseudo pleurétique du S. G. Pleurésie antérieure.	Mère tuberculeuse	4 ^{re} CR 26 mars intense 2 ^e CR intense persistante 10 mai	CR douteuse
5 ans	G	Bronchopneumonie des deux bases Diarrhée. Cachexie.		CR légère	
15 ans	F	Amatrissement depuis un an. Angine lacunaire droite.		CR tardive lég.	
8 ans	G	Hémiplégie droite corticale ou sous-corticale. Adénopathie cervicale.		CR forte avec formation de croûte	
4 ans	F	Coqueluche violente.	Parents morts tubercul.	CR légère 8-3 mill. tardive	
3 ans	G	Bronchopn. dr. Bronchite g. Ulcération diphtérique nasale. Toux. Anémie.		CR précoce légère	
30 cas			17 CR + } 28 11 CR — } 61 0/0 de CR +	1 OR + } 2 1 OR — }	

TABLEAU VI

Tuberculose clinique probable.

Âge	Sexe	Insuffisance	Antécédents	Oculo-réactions Cuti-réactions	Tension artérielle
—	—	—	—	+	—
14 ans	G	Engelures des pieds et des mains. Induration S. D.		OR persistante 2 mois Poussée fébrile consécutive.	10.3
10 ans	G	Induration S. D. Adénopathie cervicale. Rachitisme léger.	Père mort de bronchite.	CR	—
13 ans	F	Induration S. D.	Père toussé, maigril. Mère laryngite depuis 2 ans.	CR — OR	8
2 ans	G	Entente chronique avec leucémie. Rachitisme léger S. D. suspect. Anémie. Megaloplopie.	Père mort tuberculeux. Mère a eu hémoplysties.	CR	
8 ans	G	Exanthème noueux. Induration S. D. Rachitisme ancien.		CR intense persist. 18-15	
2 ans	G	Entente aiguë. Micropolyadénie. Cachexie. Tuberculose latente.	Mère a des hémoplysties.	CR précoc	
2 ans	G	Grippe. Fièvre à grandes oscill. Splénomégalie. Adénopathie. Ventre tympanique chronique. Rachitisme. Catatonie.		CR nette moyenne 8 avril CR précoc dure 4 j. 1 ^{er} juil.	
13 ans	G	Pharyngite. Scrofuleuse (800 gr.).	Père mort tuberculeux.	CR nette moyenne.	8 + 2.9

TABLEAU VII

Tuberculose clinique improbable.

Âge	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Oculo-réactions Cuti-réactions	Tension artérielle
—	—	—	—	—	—
11 1/2	G	Fièvre typhoïde sévère avec phénomènes nerveux.	—	+	—
5	F	Bronchopneumonie morbil- leuse.	—	CR	OR
20 mois	G	Bron. late, Pyodermitis.	Parents malades	—	CR
46 mois	G	Anémie rachitique, Broncho- pneumonie, Entérite catarrhale, Rougeole.	—	OR CR avant la rougeole	—
9 ans	G	Pédiculose du cuir chevelu. Ecthyma des jambes.	—	—	CR
2 1/2	G	Bronchopneumonie sans fièvre.	Père toussait depuis 4 ans	OR	—
5	F	Fièvre typhoïde moy. Rougeole.	—	—	OR avant la rougeole
7	G	Rachitisme, Exostoses de crois- sance, Catarrhe des 1 ^{res} voies.	—	—	OR
22 mois	G	Dyspepsie gastrointestinale chronique, Fractures rachitiques (fémur-clavicule).	—	—	OR CR

11 1/2	F	Incontinence d'urine.	OR	
6	G	Pyodermite.	CR	
3 1/2	F	Bronchopneumonie en résolution base g.	CR	
2	F	Maladie de Hirschsprung. Megacolon. Retention stercorale.	CR	
44	F	Etat grippal. Angine légère. Fermentation butyrique.	CR douteux	
3	F	Pyodermite. Impetigo.	CR	Mère morte tuberculeuse
5	F	Bronchopn. pseudolobaire g. bénigne.	OR	
8 1/2	G	Fièvre typhoïde sévère avec myocardite et méningisme.	OR CR	
2 1/2	F	Rachitisme. Catatonie. Bronchite.	OR	Père ethylique
1	F	Bronchite diffuse. Dyspepsie chronique. Amygdalite. Adénoidite simple.	CR	
7	G	Hérédo syphilis. Sarcocèle ancien guéri. Kératite interstitielle.	CR	Parents spécifiques

Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Oculo-réactions Cutis-réactions	Tension artérielle
4 ans	G	Congestion pleuropulm. g. au déclin.	—	+	—
2	G	Bronchopn. g. Rachitisme tibial épiphysaire. Rougeole.		CR	
9	F	Incontinence d'urine. Pyodermite cervicale.	Parents morts de tuberculose.	CR	
8	G	Pneumonie S. D.		OR douteuse	CR
17 mois	G	Bronchite. Congestion pulm. g. Impétigo. Engelures.			CR
4 ans	G	Rétrécissement aortique congénital. Angine lacunaire. Fièvre typhoïde contractée dans le service.	1 frère mort de méningite	CR très intense avec formation de bulle et croûte	
10	G	Bronchite à rechutes. Asthme.		OR intense	CR
5	G	Pneumonie lobaire aiguë. Pleurésie purulente sous axill. à pneumocoques.			CR
7	F	Bronchite simple.			CR
5	G	Pneumonie en résolution.			CR
10	G	Entérocolite glaireuse.		CR très lég.	

13	G	Néphrite subaiguë grippale.	Père mort tuberculeux	CR	12 1/2-15
11	G	Rhumatisme articulaire aigu.	Père toussé	CR	
8	F	Epilepsie jacksonienne ? Hystérie ?		CR	
2 1/2	G	Phthiriasé.		CR	
8	F	Erysipèle de la face.		CR	
11	G	Pneumonie grippale dr.		CR lég.	
9	F	Ténia interne.		CR	
2	F	Bronchite lég. Impétigo. Catatonie.	Père toussé	CR	
4 1/2	G	Rhumatisme articulaire aigu. Convalescence de rougeole.		CR	
4	G	Pneumonie gauche. Scarlatine.		CR	
6	G	Pneumonie base gauche.		CR lég.	
2	F	Bronchopn. prolongée. Suite de rougeole. Ecthyma. Oûte moy. Rachitisme.	P. bronchite	CR	

Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Oculo-réactions Cut-i-réactions	Tension artérielle
2 1/2	F	Ecthyma hémorrhagique. Gingivite ulcéreuse.	—	—	—
14 ans	F	Asthme. Chorée.	—	—	—
6 ans	G	Impétigo. Ecthyma.	—	—	—
5 ans	G	Ulcération linguale dentaire. Rachitisme.	—	—	—
8 ans	G	Rhumatisme articulaire aigu. Anémie intense. Endocardite.	—	—	—
18 mois	G	Angine pultacée. Broncho-pneumonie à foyers disséminés.	—	—	—
6 ans	F	Pneumonie lobaire S. G. Pleurésie purulente à pneumocoques.	—	—	—
7 ans	G	Chorée.	—	—	—
13 ans	F	Rhumatisme articul. suraigu avec délire. Hyperthermie. Mort.	—	—	—
6 ans	G	Pneumonie lob. S. D.	—	—	—
19 mois	G	Impétigo auriculaire.	—	—	—
4 ans	F	Vulvite.	—	—	—

5 ans	G	Angine légère après amygdalotomie.	CR		
11 ans	G	Pneumonie dr. axillaire.	CR forte persist.		
16 mois	F	Bronchopneumonie g. Ecthyma conjonctivite g.	CR forte persist. 17 avril	CR 3 juin	
9 ans	F	Chorée. Insuffisance mitrale.	4 ^{er} CR 20 avril forte 2 ^e CR 30 mai lég.		
5 mois	G	Dyspepsie gastro-intestinale simple.		CR	
7 ans	F	Fièvre typhoïde légère.		CR	
10 ans	G	Catarrhe intestinal léger.	CR		
9 ans	G	Angine catarrhale. Trachéo-bronchite lég.			8 1 2-9
9 ans	F	Chorée simple.		CR	
15 mois	G	Méningisme.		CR	
11 1/2	G	Pneumonie lob. S. D.			
1 ans	G	Catarrhe des premières voies. Catarrhe intestinal.	CR tardive légère		

Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Oculo-réactions Cut-réactions	Tension artérielle
—	—	—	—	—	—
2 ans	F	Bronchite.		+	CR
40	G	Catarrhe rhino-bronchique. Appendicite.		CR intense	
42	F	Laryngostomie.		CR légère	
8	G	Toënia.			CR
5	G	Catarrhe aigu des premières voies. Herpes labial. Conjonctivite phlycténulaire.			CR
20 mois	F	Rachitisme généralisé. Catarrhe de premières voies. Bronchite.		CR légère	
46 mois	G	Rachitisme syphilitique (?). Anémie marquée. Splénomégalie. Craniotabes.		CR intense	
10	G	Pneumonie lobaire dr.		CR légère	
2	G	Pneumonie S. D.			CR
7	G	Septicémie indéterminée. Fièvre typhoïde.		CR légère	
40	G	Convalescent.		CR	

4	F	Angine catarrh. Bronchopn. base dr.	CR	
5	F	Convalescence (Diarrhée bron- chite).	CR très légère	
12	G	Epilepsie larvée.	CR	
13	F	Catarrhe saisonnier.	CR	
6 1/2	G	Pleurésie purulente.	CR douteuse	
13 mois	G	Gastro-entérite de sevrage. Atrophie.	CR	
10	F	Vulvite.	CR intense 23 mill.	
13	F	Amygdalite catarrhale.	CR intense 48 h. persistante	
14	F	Paralysie générale juvénile ?	CR nette	
7	G	Rachitisme ancien. Bronchite.	CR	
5	G	Pneumonie S. D.	CR	
14 ans	G	Fièvre typhoïde moy.	4 ^{re} CR 48 h. 2 ^e douteuse	

Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Cuti-réactions Oculo-réactions	Tension artérielle
14 mois	G	Dyspepsie chronique. Rachitisme.	—	+	—
5 ans	G	Adénopathie cervicale lég. Végétations adénoïdes. Voute ogivale. Bronchite.		CR	CR
4 ans	G	Colite dysentérique après rougeole. Polyadénite. Bronchite.		CR	
6 ans	F	Bronchite saisonnière.		CR	
6 ans	G	Bronchopn. lobaire base dr.		CR	
7 ans	G	Bronchopn. morbillieuse.			CR
13 ans	G	Symphyse périsclérotique. Insuffisance mitrale avec rétrécissement.		CR persistante	
2 L. 2	F	Myxœdème congénital.			CR
9 ans	G	Pleuropneumonie.			CR
13 ans	G	Pneumonie dr.		CR légère	
2 ans	G	Accétoneémie. Constipation.		CR moy. persist.	

2 ans	G	Bronchopneumonie.	CR
3 1/2	F	Coqueluche intense	OR
4 ans	G	Coqueluche violente.	CR
6 1/2	G	Coqueluche bénigne.	CR douteuse
4 ans	G	Coqueluche intense.	CR
22 mois	F	Coqueluche moy. Bronchite.	CR douteuse
3 ans	G	Coqueluche. Rougeole.	CR
3 ans	G	Coqueluche. Bronchite. Rougeole.	CR
3 1/2	F	Coqueluche simple.	CR
2 ans	F	Coqueluche simple.	CR
4 ans	F	Coqueluche. Rachitisme. Gros ventre.	CR
5 1/2	F	Coqueluche simple.	CR très intense 26-23 millimètres

Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Oculo-réactions Cuti-réactions	Tension artérielle
3 ans	G	Coqueluche. Rougeole.	—	+	—
4	G	Coqueluche simple.		CR moy.	CR pendant la rougeole
2	F	Coqueluche simple.			CR
5	F	Coqueluche simple.		CR lég. tardive	
2 1/2	G	Coqueluche simple. Glossite exfoliatrice marginée.			CR
5	G	Coqueluche simple.	Père malade de Pott		CR
4	F	Coqueluche simple.			CR
5	G	Pleuropneumonie.			CR
131 cas					
				52 CR +	3 OR +
				69 CR —	7 OR —
				43 0/0 de CR +	10

CHAPITRE III

VALEUR PRONOSTIQUE

Chaque tuberculeux fait sa réaction cutanée à sa manière et les différentes modalités de la réaction, qui semblent obéir à certaines lois encore mal déterminées, doivent être en relation avec la capacité de résistance de sujet. Une raison motive la plus ou moins grande production locale d'anticorps tuberculeux. Essayons de la dégager d'après les données de la clinique.

La réaction manque chez les tuberculeux cachectiques, donc l'absence de réaction chez un sujet très malade de tuberculose clinique certaine ou probable indique une léthalité prochaine ou une résistance très affaiblie. En effet des tuberculeux avérés ou des cachectiques, porteurs d'un foyer tuberculeux latent, peuvent au moment d'une période de rémission ou d'amélioration réagir positivement, alors qu'au moment de la dépression physique la plus marquée ils n'avaient pas réagi.

Voici un grand malade chez lequel on a pratiqué trois réactions en plusieurs semaines : une première positive, mais faible et fugace, une seconde négative coïncidant avec une aggravation, une troisième positive légère coïncidant avec une amélioration.

On peut de la réapparition d'une réaction positive chez un cachectique tirer une conclusion pronostique au bénéfice du malade. Comby (1) a noté des faits analogues.

Inversement nous avons observé (cas n° 8) la décroissance de la réaction parallèle à la progression de la cachexie tuberculeuse.

1. Comby, *Soc. méd. Hôp.* 15 mai 1908.

La 1^{re} réaction fut positive, la 2^e douteuse, la 3^e négative 14 jours avant la mort.

Mais dans ces cas extrêmes la cuti-réaction n'apprend rien qui ne soit déjà démontré par les oscillations de l'état général du sujet.

La méthode ne saurait acquérir une signification véritable que si elle apporte au médecin un élément pronostic spécial, indépendant de toute autre constatation clinique et qu'une autre méthode ne saurait fournir plus exactement.

Il nous a semblé que les enfants indemnes de tuberculose clinique à réaction forte et fugace, présentent toutes chances de résistance active au processus tuberculeux insoupçonné chez eux. Ces sujets doivent rentrer dans la classe nombreuse des individus visités par le bacille de Koch à un moment donné de leur vie et en voie de guérison. Ils démontrent la curabilité de la tuberculose. De même les réactions précoces nettes et peu persistantes à la première période de la tuberculose sont favorables.

Les réactions tardives, légères, persistantes, indiquent une tuberculose latente ou une tuberculose avérée à évolution lente peu bruyante chez des sujets à résistance affaiblie.

Une réaction intense chez un sujet à la période de ramollissement et de fièvre hectique indique une lutte violente de l'organisme, un essai de résistance qui prolonge la maladie, mais ne doit pas être considérée comme d'un pronostic favorable *quoad vitam*.

Wolff-Eisner et Teichmann (1) sont arrivés à des conclusions à peu près analogues. Ils admettent toutefois que la réaction intense dans la tuberculose pulmonaire avancée indique une certaine tendance à la guérison ou plutôt un degré de résistance de l'organisme au processus tuberculeux, permettant d'espérer soit un arrêt, soit une progression lente de l'affection.

Ces considérations appellent de nouvelles recherches cliniques.

1. Wolff-Eisner et Teichmann. *Berl. Klin. Woch.*, 13 janv. 1908.

CHAPITRE IV

VALEUR COMPARÉE DES RÉACTIONS LOCALES A LA TUBERCULINE

I. — Ophtalmo-réaction

Wolff-Eisner dans la séance du 15 mai 1907 de la Société médicale de Berlin expose ses essais de tuberculino-diagnostic par instillation de tuberculine ancienne à 10 0, 0 dans la conjonctive entrepris à la suite des recherches de von Pirquet.

Calmette communique à l'Académie des Sciences le 17 juin 1907 ses travaux sur l'ophtalmo-réaction à la tuberculine. Wolff-Eisner a depuis préconisé le terme de *réaction conjonctivale* (Konjunktival Reaktion) plus exact suivant lui que le terme employé par Calmette. En fait W.-Eisner a raison, mais pour nous Français, les mots d'ophtalmo-réaction sont beaucoup plus imagés, plus nets que ceux de réaction conjonctivale. D'ailleurs Wolff Eisner (1) ne se borne pas à réclamer la priorité de la réaction conjonctivale vis-à-vis de Calmette dont le procédé a fait fortune, mais il conteste à Von Pirquet la paternité de la cuti-réaction. Il lui découvre des devanciers en Juliusborg (1904) et Alexander (1907) qui insistèrent sur la valeur diagnostique des tuberculides qui auraient la valeur de cuti-réactions *naturelles*, en Klingmüller qui par ses Stichreaktionen a provoqué les premières réactions cutanées, en Detre qui a essayé de différencier

1. Wolff-Eisner. *Berl. Klin. Woch.* 2 mars 1908, n. 9 p. 457.

Les tuberculoses humaine et bovine par ces réactions à la piqure. Il faudrait beaucoup de bonne volonté et davantage pour donner raison à W.-Eisner. Nous ne le suivrons donc pas sur ce terrain.

Wolff-Eisner se sert d'une solution à 1 p. 100 dans du sérum physiologique aseptique de l'ancienne tuberculine de Koch. La solution devra être souvent renouvelée. Il déconseille fortement l'emploi de la tuberculine précipitée par l'alcool de Calmette qui, à la dose de 1 p. 100, serait trop énergique : la solution à 1 p. 100 de tuberculine-test devrait être diluée environ dix fois.

Trois Autrichiens, Ecker, Paschkis et Fertl, après usage de l'ancienne tuberculine de Koch, en sont arrivés à lui préférer la tuberculine de Calmette.

Un Allemand, Umber (1), qui s'était d'abord servi d'ancienne tuberculine de Koch pour l'épreuve de l'ophtalmo-réaction, s'est aussi rallié à la tuberculine de Calmette. Cette dernière, employée en solution à 1 0/0 lui a donné les meilleurs résultats dans cent essais faits à l'hôpital.

La solution de Wolff-Eisner renferme de la glycérine et du phénol, contrairement à la tuberculine précipitée par l'alcool de Calmette, mais Wolff-Eisner pense qu'à la dose employée ces substances sont absolument inoffensives pour la conjonctive. Le sujet gardera les gouttes de tuberculine sous la conjonctive palpébrale inférieure pendant une demi-minute, la paupière étant baissée, puis pendant une demi-minute la tête étant renversée en arrière. Lorsque la réaction conjonctivale est intense, il est utile d'appliquer sur l'œil des compresses d'eau boriquée ; les sensations pénibles de l'œil seront combattues par l'instillation d'une goutte de cocaïne à 3 p. 100 et d'adrénaline à 1 p. 1000.

Technique de l'ophtalmo réaction. La technique de l'ophtalmo-réaction consiste à instiller dans l'angle interne de l'œil du sujet à éprouver, une goutte de la solution de tuberculine.

Il est certaines précautions à prendre. Il faut :

1^o S'assurer du bon état de l'œil ou des paupières : la réaction, en cas de lésions préexistantes, perdrait de sa valeur spécifique ;

2^o Éviter le clignement qui expulse la goutte de tuberculine. Il faut renverser la tête et tenir les paupières écartées quelques secondes ;

3^o Recommander aux malades de ne pas se frotter l'œil, et au besoin

(surtout chez les enfants indociles), recouvrir celui-ci d'un bandeau en toile.

Si la dose de tuberculine de 1 p. 100 ne semble pas contre-indiquée chez l'adulte, il semble par contre, d'après les travaux très intéressants de M. Comby (1), que chez les enfants il est plus prudent de ne faire usage que d'une solution de tuberculine à 1 p. 200.

Cinq heures après l'instillation, presque tous les tuberculeux présentent déjà une congestion très apparente de la conjonctive palpébrale qui prend une teinte rouge vif et devient le siège d'un œdème plus ou moins intense. La caroncule, qui est la première atteinte suivant Calmette et Eppenstein, se gonfle, rougit et se couvre d'un léger exsudat fibrineux.

Cette réaction est formée de mucus qui englobe des polynucléaires en nombre variable : jamais, à moins d'infection secondaire, on n'y rencontre d'éléments microbiens. Si l'injection vasculaire s'accroît, il y a un peu de larmolement et la sécrétion fibrineuse devient plus abondante, mais les sujets n'accusent aucune douleur : seulement un peu de gêne avec sensation de légers picotements. Pas de chémosis, pas la moindre élévation de température. Cependant, contrairement à bien des observateurs, Audéoud a remarqué une légère élévation de température, allant de 0°.2 à 0°.8 chez les tuberculeux dont la courbe thermométrique était très régulière pendant les jours précédents. Chez les non-tuberculeux, il y eut aussi une différence de 0°.1 à 0°.3 au plus pendant vingt-quatre à trente-six heures.

Chez les enfants, après dix-huit heures, et chez les adultes, d'ordinaire après vingt-quatre et trente-six heures, tous les phénomènes disparaissent.

Chez les non-tuberculeux, on n'obtient *aucune réaction*, parfois cependant un peu de rougeur qui disparaît rapidement, au bout de une heure à trois heures, et qui ne s'accompagne *ni de sécrétion fibrineuse, ni de larmolement*.

On peut distinguer plusieurs degrés dans l'oculo-réaction :

1° *Réaction légère*, qui pourrait passer inaperçue, si l'on ne regardait pas attentivement le coin de l'œil, en priant le malade de le tourner fortement en dehors, si l'on ne comparait le coloris et le gonflement de sa muqueuse au gonflement et au coloris de la muqueuse de l'œil sain :

2° *Réaction modérée*, qui se voit à distance, la rougeur ayant dépassé la région caronculaire pour envahir le globe tout entier ; il semble que le malade soit atteint d'une légère conjonctivite aiguë ;

1. J. Comby. L'oculo-réaction en clinique infantile d'après 300 observations. *Bulletin médical*, 1907, p. 1003, et *Presse médicale*, 1907, p. 506.

3^e *Reaction violente* : l'œil est vivement injecté, les paupières sont gonflées et oedémateuses, il y a de l'épiphora, de la gêne, de la sécrétion purulente; l'enfant ne peut ouvrir l'œil et présente l'aspect d'une ophtalmie purulente.

F. Dumarest et F. Arloing (1) ont récemment signalé dans certains cas une dilatation pupillaire s'accompagnant d'un léger degré de paresse à l'influence de la lumière et à l'accommodation. Cette mydriase diminue et cesse en vingt-quatre heures environ. Elle accompagne le maximum de la réaction ou suit de près ce maximum. Elle existe surtout dans les réactions très fortes, mais peut également s'observer dans les réactions légères.

« Le mécanisme de ce symptôme, disent-ils, est très vraisemblablement corrélatif de l'action vaso-dilatatrice qui est le propre de la tuberculine; la propriété qu'a cette toxine de relâcher les fibres circulaires des vaisseaux et des capillaires se traduisant de la même façon au niveau du muscle irien. »

Les mêmes auteurs signalent aussi parfois un léger retentissement sympathique sur l'œil sain, variable avec chaque individu et constitué par un peu de rougeur caronculaire et d'injection vasculaire.

Certaines erreurs d'interprétation de l'oculo-réaction sont possibles.

La première serait de prendre pour une réaction négative les effets d'une technique défectueuse, surtout chez les enfants qui sont beaucoup moins dociles (expulsion trop rapide de la goutte); une seconde non moins grossière serait de considérer comme une ophtalmo-réaction positive la légère rougeur que peut déterminer le frottement de l'œil par les mains du sujet; mais cette rougeur, due aux frottements exercés sur l'œil, ne persiste jamais au delà de cinq à six heures et n'intéresse que la conjonctive; la caroncule n'est pas colorée et il ne se forme pas d'exsudation fibrineuse.

Ces pseudo-réactions inévitables chez l'enfant constituent un argument défavorable à la méthode.

Nous avons toujours employé la solution diluée au 1/200 dans la quarantaine d'oculo-réactions que nous avons pratiquées. Malgré des précautions rigoureuses d'asepsie nous avons observé des réactions prolongées et désagréables chez de grands enfants. Jamais nous n'avons vu de complication grave. C'est à cause de plusieurs conjunctivites subaiguës qu'aucune lésion de l'œil au moment de l'instillation tuberculinique ne pouvait faire prévoir

que nous avons abandonné la méthode de l'ophtalmo-réaction pour la cuti-réaction beaucoup plus simple et inoffensive.

Nous pensons qu'il est inutile de rapporter ici toute la série des accidents oculaires imputables à l'oculo-réaction. Leur nomenclature bibliographique suffira ; sa soi-disant innocuité est controvée par les faits.

Contester la valeur sémiologique de l'ophtalmo-réaction serait une erreur. Elle est démontrée par des statistiques actuellement plus riches que la cuti-réaction. Bornons-nous à citer la statistique de L. Petit qui trouve 18,43 0 0 de O. R. + chez les malades indemnes, 61,6 0 0 chez les suspects, enfin 94,32 0 0 chez les tuberculeux avérés. Cet auteur a pu recueillir 3,068 observations.

Mais une des objections les plus sérieuses que l'on puisse adresser à l'ophtalmo-réaction réside dans la sensibilisation peut-être définitive de l'œil éprouvé à la tuberculine. La conjonctive une fois impressionnée positivement par la tuberculine paraît garder des traces indélébiles de cette imprégnation passagère, indélébile au point de vue biologique bien entendu. Elle conserve vis-à-vis de la tuberculine une telle affinité qu'elle réagira presque sûrement à une seconde instillation faite à un intervalle plus ou moins éloigné.

Citron (1) dit qu'on se gardera bien de pratiquer une nouvelle oculo-réaction sur un œil déjà anaphylactisé par une instillation précédente.

Fritz Lévy (2) recommande si l'on répète l'épreuve de ne pas pratiquer de nouvelle instillation dans le même œil, car dans ce cas les trois quarts des sujets indemnes de tuberculose donnent une O. R. +. En outre une 3^e instillation faite dans le même œil peut provoquer des phénomènes locaux fort graves chez les sujets qui ont déjà réagi aux instillations antérieures.

Klieneberger (3) va jusqu'à dire que le fait d'hypersensibiliser l'œil par une seule instillation discrédite la méthode.

1. Citron. *Soc. méd. int. Berlin*, 20 janv. 1908.

2. Fritz Lévy. *Soc. méd. int. Berlin*, 16 déc. 1907 et 6 janv. 1908.

3. Klieneberger. *Deuts. med. Woch.*, 5 mai 1908, p. 777.

L'affinité que nous signalons n'est pas seulement locale, elle paraît générale comme le prouvent les reviviscences de la réaction montrées par Jules Lemaire, Calmette, etc... Récemment Renon (1) a pu réveiller l'ophtalmo-réaction quatre mois après une instillation positive en inoculant sous la peau un cinq centième de milligramme de tuberculine. Deux malades sur quatre ont présenté une reviviscence plus ou moins intense de l'oculo-réaction.

S. Levi (2) s'est demandé si cette fabrication locale d'anticorps renouvelée chaque fois que pénètre à nouveau l'antigène dans la circulation n'empêcherait pas tout traitement ultérieur à la tuberculine. En effet si chaque injection de tuberculine produisait une nouvelle réaction oculaire d'intensité imprévue cela disqualifierait l'oculo-réaction.

Nous tenions à souligner l'objection mais elle demande confirmation.

La reviviscence des cuti-réactions à la suite d'injections hypodermiques de tuberculine se produit aussi. Mais sur la peau ce réveil de la réaction est loin d'offrir les mêmes inconvénients qu'au niveau de la conjonctive.

Aussi bien peut-on, comme nous allons le voir, répéter les cuti-réactions sans inconvénient.

V. Pirquet a pratiqué récemment des cuti-réactions en série et en conclut qu'on peut grâce à la mensuration millimétrique des papules qu'il a préconisée, établir la courbe de résistance du malade en comparant les dimensions respectives des papules produites dans un laps de temps donné.

Hammerschmidt (3) s'est demandé si des inoculations eutanées de tuberculine, fréquemment répétées, ne pouvaient constituer un procédé de traitement de certaines tuberculoses. On ne put malheureusement prolonger suffisamment cette expérience, le malade en question ayant quitté l'hôpital. Cependant, on put lui

1. Renon. *Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 12 mars 1908.

2. S. Levi. *Soc. méd. int. Berlin*, 13 fév. 1908.

3. Hammerschmidt. *Med. Klinik*, 7 juin 1908.

faire 14 inoculations dont 11 furent positives. Il les supporta fort bien et prétendit se sentir mieux. Et de fait, en l'espace de deux semaines, son poids avait augmenté d'un kilogramme et le taux de l'hémoglobine de 72 était remonté à 83.

Ce médecin-major allemand a contrôlé réciproquement la cuti et l'ophtalmo-réaction chez 500 militaires dont la majorité étaient sains ou atteints d'affections autres que la tuberculose. Un petit nombre étaient des tuberculeux avérés ou possibles.

L'épreuve de la cuti-réaction fut positive 140 fois, et des sujets ayant réagi 97 réagirent aussi à l'épreuve de l'ophtalmo-réaction. Lorsque l'ophtalmo-réaction se produisait, on voyait survenir également la cuti-réaction. Cette dernière se montrait assez souvent en l'absence de l'ophtalmo-réaction, mais jamais on n'observa le contraire, c'est à-dire une ophtalmo-réaction positive là où la cuti-réaction demeurerait négative après plusieurs essais d'inoculation.

Hammerschmidt considère l'épreuve simultanée de l'OR et de la CR comme un excellent procédé de diagnostic de la tuberculose.

Ces recherches confirment les données de Ferrand et Lemaire, Wolff-Eisner, etc., qui ont constaté *la plus grande sensibilité de la cuti-réaction*. C'est même un des reproches qu'on lui adresse. La révélation de ces tuberculoses histologiques n'a pas d'intérêt pour le clinicien, disent Sicard et Descomps. Nous ferons remarquer à ces auteurs que les réactions locales à la tuberculine ont la prétention de *dépister* la tuberculose, et pour être histologique la tuberculose n'en existe pas moins.

Il est des cas où avec avantage on pourra utiliser concurremment la cuti-réaction et l'ophtalmo-réaction. Chacune de ces méthodes a ses indications et ses contre-indications, mais l'oculo-réaction a trop de contre-indications pour s'établir d'une façon prépondérante en clinique. Son emploi très utile se limitera à des circonstances bien définies.

Un de ses promoteurs, Wolff-Eisner juge d'ailleurs assez sévèrement la méthode. « C'est une conception un peu naïve de s'imaginer que l'ophtalmo-réaction pourra, sans autre considération, fournir une réponse carrément affirmative ou négative ; la tuber-

culose est une maladie trop polymorphe, les aptitudes réactionnelles chez les tuberculeux évolutifs ou latents sont trop variables pour qu'on ait de telles illusions. Il est nécessaire de mettre les médecins en garde contre une appréciation exagérée et trop enthousiaste de la valeur de l'ophtalmo-diagnostic ».

L'ophtalmo-réaction de Calmette ou réaction conjonctivale de Wolff-Eisner, d'un emploi incommode chez le jeune enfant dont le blépharospasme est presque inévitable, peut provoquer des inflammations conjonctivales et cornéennes impossibles à prévoir d'avance. Elle fait courir un risque inutile à un organe très sensible que chacun se préoccupe de conserver en bon état.

Quand la réaction est de moyenne intensité, elle gêne la vue pendant 24 à 36 heures, s'accompagne de picotements, de sensation de grains de sable dans les yeux, elle empêche de sortir un adulte non alité sans bandeau sur l'œil, et nécessite à tout le moins l'interruption du travail de l'œil éprouvé.

L'oculo-réaction par ses complications inattendues peut être une source d'ennuis pour le praticien, et pourrait parfaitement motiver des récriminations si on la pratiquait à l'insu du malade comme le conseillait un confrère.

Nous n'apercevons pas les mêmes inconvénients pour la cuti-réaction ou ses dérivés. Le bras vacciné est rendu de suite à son activité. Quand la peau du bras est saine on est certain qu'aucune complication cutanée ne peut survenir. Les sensations prurigineuses rares sont bien inférieures en intensité à celle que provoque la vaccine vraie. Elle ne fait courir aucun risque à un organe indispensable. Elle est aussi sensible sinon davantage que l'oculo-réaction. Elle peut être répétée un grand nombre de fois sur toute la surface cutanée du corps, et l'avenir dira si les cuti-réactions en série peuvent constituer une méthode thérapeutique. Cela démontrerait que l'anaphylaxie peut constituer un processus d'immunisation.

Sous-cuti-réaction. — Möller (1) qui n'a pas pratiqué moins de 30.000 injections sous-cutanées avec des quantités de tuber-

1. Möller. *Soc. méd. int. Berlin*, 3 févr. 1908.

culine soigneusement dosées, déclare la méthode inoffensive : Hamburger défend très bien la sensibilité de la réaction à la piqûre : cependant les injections entraînent une ascension thermique quelquefois plus élevée qu'on ne l'eût désiré, exigent l'emploi du thermomètre toutes les 3 heures pendant 40 heures consécutives, causent une réaction souvent douloureuse et prurigineuse au point de piqûre. Elles peuvent provoquer le réveil agressif d'un foyer tuberculeux latent en voie de guérison. Elles sont contre-indiquées chez les sujets fébriles. Elles constituent une méthode délicate.

II. — Réaction des autres muqueuses à la tuberculine

Rhino-réaction. — Laffitte-Dupont et Molinier (1) ont eu l'idée de mettre en contact une solution de tuberculine à 1 p. 100 avec la muqueuse nasale : pour cela, ils ont employé les moyens suivants : ou bien une goutte était portée et étalée avec une spatule à la surface du cornet inférieur, ou un petit tampon imbibé de la solution était placé durant dix minutes sur la muqueuse de la cloison.

Le second procédé leur paraît plus rapide et plus fidèle. Il se produit une réaction caractérisée par la formation, vingt-quatre à soixante-douze heures après, d'une croûte mince et transparente qui se forme sur la muqueuse congestionnée, avec transsudation de quelques hématies qui lui donnent un aspect caractéristique : elle tombe au cinquième ou sixième jour, laissant au-dessous d'elle une muqueuse un peu rouge.

Sur 26 malades, 11 ont été traités par le premier procédé, 15 par le second : 11 tuberculeux cliniquement ont présenté cette réaction positive ; 2 tuberculeux n'ont pas réagi (procédé de la goutte) ; 3 jeunes filles ont réagi, sans présenter cependant des lésions diagnostiquables cliniquement.

Cette *rhino-réaction* ne déterminerait ni douleur, ni enclenchement ; elle ne présenterait ni les dangers, ni les inconvénients de l'ophtalmo ou de la cuti-réaction et paraît devoir donner un résultat au moins aussi précis que ces deux procédés.

Cette méthode paraît d'une technique moins commode que la

1. Laffitte-Dupont et Molinier. *Soc. de biologie*, 8 février 1908 (Réunion biol. de Bordeaux).

cuti et que l'ophtalmo-réaction. Nous ne croyons pas qu'elle ait de grandes chances d'entrer dans la pratique.

Recto réaction. — Calmette et Breton (1), après avoir inutilement essayé des solutions concentrées sur les muqueuses pharyngées et génitales ont réussi à faire absorber de la tuberculine par voie rectale à la dose de un centigramme. Cette tuberculine mêlée à 50 gr. de lait provoque une réaction fébrile identique à celle de la sous-cuti-réaction. Les effets sont les mêmes chez les petits animaux. Cette absorption rectale peut faire réapparaître sur l'œil éprouvé la rougeur caractéristique de la caroncule et de la conjonctive. On peut ainsi préciser un diagnostic à l'insu du malade.

Nous sommes frappés de la forte dose nécessaire pour provoquer une réaction générale dont les inconvénients sont connus.

Des recherches nouvelles montreront l'usage que l'on peut faire de la recto-réaction au point de vue thérapeutique avec des doses minimales. La faculté très inégale des muqueuses rectales à l'absorption constitue un obstacle.

Nous mentionnerons simplement *les méthodes de laboratoire* appliquées au diagnostic de la tuberculose. Elles ne rentrent pas dans le cadre de cette étude qui concerne des méthodes objectives simples à la portée de tout praticien.

La *séro-agglutination bacillaire* de S. Arloing et P. Courmont aurait l'avantage sur l'ophtalmo-réaction d'être à coup sûr inoffensive, plus constante, plus nuancée. Elle mesurerait plutôt les forces défensives de l'organisme vis-à-vis de l'infection tandis que l'oculo-réaction témoignerait plutôt du degré d'intoxication de l'organisme par différents poisons microbiens (2). Mais la réaction agglutinante dans le sérum se développe facilement dans la fièvre typhoïde, la pneumonie ou le rhumatisme. Son absence entraîne une forte présomption de virginité tuberculeuse. Sa présence ne permet pas d'affirmer la tuberculose.

1. Calmette et Breton. *Soc. Biol.*, 1^{er} févr. 1908, p. 164.

2. F. Arloing et Debombourg. Etude sur l'oculo-réaction à la tuberculine et la séro-réaction agglutinante bacillaire. *J. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 15 janv. 1908, p. 98.

Nous ne saurions décrire ici les méthodes opsonique de Wright, les méthodes bactériologiques ou cytologiques dont la valeur n'a pas encore été comparée avec les réactions locales à la tuberculine.

QUATRIÈME PARTIE

RÔLE SOCIAL DE LA CUTI-RÉACTION

Tout ce qui a été dit sur le rôle de l'ophtalmo-réaction dans la lutte sociale contre la tuberculose peut s'appliquer à la cuti-réaction. Dans cet ordre d'idées, généreuses sans doute, la sur-enchère est facile et il semble indiqué de ne pas laisser s'accréditer des théories inapplicables en pratique. Le rôle social des réactions locales à la tuberculine nous semble très limité.

Comme la présence d'une cuti ou ophtalmo-réaction ne traduit pas une tuberculose *en activité* à l'exclusion de la clinique on ne saurait leur accorder une valeur absolue.

On ne peut donc pas imposer la réaction (surtout la conjonctivale) *dans l'armée* car, comme l'a dit Delorme (1), il ne semble pas permis à un médecin militaire d'infliger à un malade l'angoisse d'un diagnostic terrible, évident pour lui et qui pèserait à jamais sur son moral.

Calmette (2) fait remarquer qu'on ne saurait éloigner de l'armée tous les sujets robustes réagissant + car ce serait l'effondrement des contingents.

En outre pour l'armée apparaît une contre-indication sérieuse. Un certain nombre de jeunes gens cherchent à échapper au service militaire soit avant, soit après l'incorporation. Qu'il serait

1. Delorme. *Acad. méd.* 21 janv. 1908.

2. Calmette. L'ophtalmo-diagnostic de la tuberculose et son rôle dans la lutte sociale antituberculeuse. *Acad. méd.* 16 janv. 1908 et *Bull. méd.* n. 5, 1908, p. 44.

donc facile de provoquer une réaction oculaire positive si cette réaction servait de critérium.

Simonin (1) envisage la question de l'encombrement des hôpitaux militaires. Les sujets malades, incapables de servir, gardés de longs mois à l'hôpital pourraient bénéficier d'une réforme temporaire en cas de C. R. ou d'O. R. +. Cela est très judicieux.

Fertl (2), major autrichien émet des conclusions d'un optimisme exagéré en qualifiant d'immense la valeur de l'oculo-réaction dans l'armée.

On n'aperçoit pas très bien comment l'Etat arrêterait sur le seuil des écoles normales d'instituteurs ou d'institutrices, ou des grandes Ecoles les sujets à réactions positives. L'examen médical est suffisant à lui seul pour éliminer les malingres, les faibles de constitution. L'oculo-réaction ou la cuti-réaction ne peuvent intervenir qu'accessoirement, car, disons-le, une fois de plus, elles n'indiquent pas nécessairement une tuberculose *en activité*.

Dans les écoles c'est grâce à l'apparition de signes généraux (amaigrissement, anémie, troubles de croissance, etc.) que l'attention médicale peut être éveillée et la cuti-réaction ne peut que venir confirmer une appréciation clinique.

Peut-on à l'aide de ce procédé sélectionner la graine dans la famille tuberculeuse et combattre ainsi l'hérédité.

S'il existe dans une famille assistée des tuberculeux notoires et des enfants ayant échappé à la contagion familiale, ce que l'on peut constater par des C. R. — répétées, on pourra grâce à la méthode éloigner les enfants du milieu de contagion et les faire élever à la campagne. Nous émettons cependant le vœu qu'on ne se serve pas de la réaction + comme critérium, pour refuser des enfants indemnes de tuberculose clinique à l'Œuvre de la Préservation de la tuberculose de Grancher ou à des Œuvres similaires. — Ce sera une raison de plus pour les recevoir et les élever en dehors de la ville.

De même cette réaction ne nous paraît pas suffisante pour

1. Simonin. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 22 nov. 1907.

2. Fertl. *Wien. Klin. Woch.*, 12 mars 1908.

imposer l'admission sanatoriale. On en viendrait à séparer de leur famille saine des enfants sains en apparence et à obtenir des guérisons d'autant plus remarquables que la maladie a été plus légère.

L'éducation populaire est encore insuffisante pour imposer systématiquement ce genre de sélection antituberculeuse. Attendons pour le moins la déclaration obligatoire de tuberculose ouverte. Répandre la notion de la valeur absolue de la réaction cutanée (que nous préférons à cause de son innocuité) dans les familles sèmerait la panique lors de constatation positive. — Il y a là une question d'humanité à prendre en considération.

Nous ne saurions trop le répéter, le dernier mot doit rester à la clinique.

Nous ne pensons pas non plus qu'on puisse ordonner les réactions à la tuberculine aux postulants de rente viagère. Les sociétés mutualistes ou les compagnies d'assurance garantissant les risques, maladie ou décès prématuré, qui proposeraient une réaction pouvant entraîner des accidents oculaires imprévus verraient sans doute passer à des concurrentes leurs clients interloqués.

CONCLUSIONS

La cuti-réaction à la tuberculine (Réaction de Von Pirquet) consiste dans la production, au point d'application d'une goutte de tuberculine, après piqûre ou scarification, d'une papule rouge d'intensité, de dimension, de durée variables. Une piqûre ou scarification témoin permet d'apprécier la présence ou l'absence de la réaction.

Notre étude a porté sur 226 cas.

Nous avons constaté 16 fois la concordance entre la cuti-réaction et l'autopsie, 3 fois la discordance, 3 fois la concordance douteuse.

Nous n'avons jamais relevé une cuti-réaction positive coïncidant avec l'absence de lésions tuberculeuses à l'autopsie.

Nos observations cliniques sans autopsie nous montrent 70 0/0 de cuti-réactions positives lors de tuberculose clinique certaine.

95 0/0 — lors de tuberculose clinique probable.

61 0/0 — lors de tuberculose clinique douteuse.

43 0/0 — lors de tuberculose clinique improbable.

La cuti-réaction à la tuberculine semble spécifique : parce qu'elle manque toujours chez le nouveau-né, parce que sa fréquence augmente avec les années, parce qu'elle est confirmée par les autopsies, parce qu'elle obéit théoriquement à la doctrine de l'allergie.

La cuti-réaction paraît être spécifique d'une lésion tuberculeuse évidente ou latente, en évolution ou au repos, ou en voie de guérison, dont l'extension, le degré et l'ancienneté ne sauraient être appréciés grâce à elle seule.

La cuti-réaction reconnue spécifique acquiert une valeur diagnostique rarement démentie par les autopsies et les expériences bien conduites quand on la considère comme une simple *constatation anatomique in vivo*. En d'autres termes elle indique la toxi-infection tuberculeuse, non la maladie. Elle ne saurait prétendre se substituer à la clinique.

La cuti-réaction paraît être l'expression d'une défense de l'organisme à la toxi-infection tuberculeuse. Les variations d'intensité, de durée, d'incubation semblent mesurer les oscillations de la *capacité de résistance* du sujet.

Le sujet atteint de tuberculose grave cesse de réagir aux approches de la mort. Une forte réaction chez un tuberculeux peu avancé est un indice favorable. Sa disparition un certain temps après une réaction positive indique peut-être un processus de guérison.

La réaction paraît donc pouvoir acquérir une haute signification pronostique.

Son innocuité, sa facilité d'exécution pratique, sa sensibilité égale, sinon supérieure, permettent de la préférer à l'ophtalmoréaction infidèle avec une tuberculine diluée, dangereuse avec une tuberculine concentrée.

Les modifications anatomo-pathologiques observées sont hors de proportion avec une action mécanique aussi insignifiante que la scarification. Elles sont presque exclusivement conjonctivo-vasculaires et à type de mononucléose à peu près pure. Cette mononucléose est singularisée par une abondance insolite de cellules germinatives de Flemming.

La recherche du mécanisme de la cuti-réaction permet de contribuer à l'étude du problème de l'immunité. Cette réaction semble relever d'un phénomène d'hypersensibilisation, ou d'anaphylaxie locale. Elle extériorise sans doute l'élaboration plus ou moins rapide, plus ou moins active, plus ou moins fugace d'anticorps tuberculeux, et du conflit local des anticorps et de l'antigène résultent les phénomènes inflammatoires de la réaction.

La constatation d'une cuti-réaction positive n'autorise à aucun titre le diagnostic d'une tuberculose en évolution, elle peut révé-

ler une tuberculose limitée, latente, bénigne. Dès lors, on ne peut à cause de sa présence, séparer d'un milieu *sain* des enfants *sains* en apparence, exercer une sélection sur le contingent militaire, refuser une police d'assurance sur la vie, élever ou abaisser le taux d'une rente viagère, en escomptant la proximité d'une léthalité hypothétique.

Cette réaction permettra, au contraire, d'étudier la diffusion de la maladie chez l'enfant et chez l'adulte, si les recherches ultérieures confirment sa valeur chez l'homme. Elle sera un élément important pour démontrer la curabilité de la tuberculose et peut-être l'établissement d'un processus d'immunisation.

VU :

Le Président de la thèse,
RAYMOND.

VU :

Le Doyen,
D. LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

1907

Abréviations : ophtalmo-réaction = OR ; cuti-réaction = CR ;
sous-cuti-réaction = SCR.

PIRQUET (V.). — Klinische Studien über Vaccination und Vaccinale Allergie. Etudes cliniques sur la vaccination et l'allergie vaccinale. Vienne, Deuticke, avril 1907.

— Tuberkulindiagnose durch kutane Impfung. *Soc. méd. de Berlin* (séance du 8 mai 1907, n. 20-22). *Berl. kl. Woch.* Le diagnostic de la tuberculose par la cuti-réaction.

— Séance du 15 mai 1907 (*Soc. Méd. de Berlin*). Rapport sur 23 autopsies et 360 cas. Piqure du bras. Tuberculine ancienne à 25 0/0.

BAGINSKY (même séance). *Berl. kl. Woch.* 1907, n. 22. Pense que la SCR donne des résultats plus précis.

WOLFF-EISNER (même séance) confirme les résultats de von Pirquet. — On obtient la CR avec diverses tuberculines, la nouvelle tuberculine (Neutuberkulin) est la plus faible. Conduit par ses essais sur la fièvre des foins à étudier la *réaction conjonctivale* que provoquerait l'instillation de tub. à 10 0/0 il fait remarquer que les 3 méthodes ne donnent pas les mêmes résultats. — CR perd de sa valeur chez l'adulte car beaucoup de sujets sains la présentent. Chez les phthisiques avancés elle fait défaut d'où sa valeur pronostique.

VALLÉE (*Acad. des Sciences*, 3 juin 1907) propose le terme de cuti-réaction = CR. La malléine donne aussi CR chez les chevaux morveux.

PIRQUET (V.). — Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. L'épreuve allergique appliquée au diagnostic de la tuberculose dans le jeune âge. *Wiener med. Woch.*, 1907, n. 28. *Soc. de pédiatrie viennoise*, 6 juin 1907.

ESCHERICH. — *Même n°*. Discussion sur la conférence de Pirquet. La réaction à la piqure a une valeur séméiologique analogue à CR.

MOSER. — *Même n°*. 120 réactions et 28 autopsies confirment les résul-

- fats de V. Pirquet. Il propose d'appliquer la méthode à la question de savoir si une mère ou une nourrice doivent ou non sevrer leur enfant.
- PFAUNDLER. — *Muench. med. Woch.*, 1907, n. 26. Les manifestations scrofuleuses s'expliquent par une hypersensibilité acquise à la tuberculine.
- MORO. — *Même n°*. La formation de phlyctènes conjonctivales est une pararéaction de l'inoculation cutanée, c'est une réaction à distance dépendant de l'hypersensibilité locale.
- SICARD et DESCOMPS. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 14-28 juin 1907.
- CALMETTE. — Sur un nouveau procédé de diagn. de la tub. chez l'homme par l'ophtalmo-réaction à la tuberculine. *Acad. des Sciences*, 17 juin.
- VALLÉE. — *Même séance* 17 juin. La réaction conjonctivale avec de la tub. brute à 10 0 0 est plus commode que CR chez les animaux. Elle est plus fugace, plus difficile à apprécier.
- *Soc. de Biologie*, 6 juillet.
- DUFOUR. — *Soc. méd. des Hôp.*, 21 et 28 juin. 28 enfants donnent des réactions concordant mal avec l'examen clinique.
- BERNET. — *Soc. de Biol.*, 22 juin. Auto-cuti-réaction. Histologie chez le cobaye. Sous la croûte surtout des polynucléaires. Chimiotaxie positive de la tuberculine.
- ARLOING (F.). — *Soc. de Biologie*, 22 et 29 juin, 27 juill.
- LETULLE. — *Soc. de Biol.*, 22 juin. 66 OR + chez 66 tub. *Soc. Méd. Hôp.*, 28 juin.
- FEER. — *Muench. Med. Woch.*, 24 sept 1907. 46 CR. La CR fut + chez tous les tub.
- MILIAN. — *Soc. Méd. Hôp.*, 28 juin 1907. Sur la CR.
- CHAILLOUS. — *Soc. d'Ophtalm. de Paris*. Un cas de diagn. différentiel par l'OR.
- BRUNETIÈRE. — *Gaz. hebd. des sc. méd. Bordeaux* juill. 3 cas d'affections ocul. éprouvées par l'O. R.
- SABRAZES et DUPÉRIÉ. — *Gaz. Sc. méd. Bordeaux*, 21 juill. 1907. On trouve dans l'exsudat de l'OR du mucus, des polynucléaires, jamais de bactéries.
- MAININI. — *Berl. kl. Woch.*, 7 oct. 39 malades confirment les données de V. Pirquet. Une injection sous-cutanée de tub. précédant la CR diminue celle-ci.
- NOEGGERATH. — *Soc. des Méd. de la Charité* (Berlin), 11 juill. 100 CR. La concordance entre l'examen clinique, la réaction thermique et la séro-agglutination n'est pas assez nette afin d'utiliser la réaction pour le diagnostic.
- COMBY. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 12, 19, 26 juillet. — La solution au

centième de la tuberculine précipitée donne souvent des réactions ennuyeuses. Mieux vaut employer une sol. au deux centième.

ABRAMI et BURNET. — *Soc. de Biol.*, 13 juill.

CALMETTE, BRETON, PAINBLAN, PETIT. — *Presse Méd.*, 13 juill. 321 cas.

OR toujours + chez les tub.

GRASSET et REINBAUD. — *Province Méd.*, 13 juill. 31 OR.

DERSCHIED. — *Journ. Méd. de Bruxelles*, 17 juill., n. 29. 9 OR + chez 9 tub. 11 OR — chez 11 non tub.

GUÉRIN et DELATTRE. — *Bull. Soc. Méd. Vét.*, 18 juill. Réveil de la réaction conjonctivale.

MOUSSU. — *Même Bull.*, confirme Vallée.

DUFOUR et BRUSLÉ. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 19 juill. 30 cas de CR et d'OR. Tache eczémateuse au point de CR dans un cas. Eruption zosteriforme dans un autre. La tuberculine est sans doute un irritant pour l'enfant. CR non spécifique chez les grands enfants.

MONTAGNON. — *Prov. Méd.*, 20 juill. 19 + sur 33 OR.

CHANTEMESSE (1). — *Acad. de Méd.*, 23 juill. Ophtalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde (2). *Deutsch. Med. Woch.*, 39, 26 sept.

CITRON. — *Berl. Med. Gesells.*, 24 juill. OR dans 80 cas avec tuberculine anc. de Höchst à 10/0. 25 OR + sur 31 tub. 1 OR + sur 45 non tub. La CR est sans valeur chez l'adulte, l'OR excellente.

LÉPINE. — *Soc. de Biol.*, 27 juill. 24 OR chez des aliénés.

MARIE et BOURILHET. — *Soc. de Biol.*, 27 juill. OR chez 40 aliénés. L'un d'eux eut consécutivement un exanthème généralisé.

PUTZEYS et STIENNON. — *Soc. de Biol.*, 27 juill. Pas de résultats probants avec la malléine dans la morve.

SLATINEANO. — 27 juill. *Soc. de Biol.* Les gens bien portants présentent des CR plus fortes que les tub. Belles réactions chez les cobayes tub.

CALMETTE. — *Acad. des Sciences*, 29 juill. OR plus exacte que CR. Conjonctive seule muqueuse qui réagisse.

— Prophylaxie à la tub. infant. par la recherche de FOR. *La Clinique*, 16 août.

J. COURMONT et LESIEUR. — *Soc. Biol.*, p. 1143.

J. COURMONT et CH. ANDRÉ. — *Soc. Biol.*, 6 juill. 1907, p. 16. provoquent tub. cutanées par dépôt de cultures de bacilles de Koch sur la peau.

MARCEL LABIE. — Tuberculino-diagnostic. *Gaz. Hôp.*, 1907, p. 1011. *Soc. Méd. Hôp.*

LEROUX. — *Bull. Méd.*, 31 juill. 1907.

DESPLATS. — *J. Sc. Méd. Lille*, 27 juill. 1907.

PROUFF (Morlaix). — *Gaz. Hôp.*, 6 août.

- BAZY. — *Soc. de Chir.* Paris, 31 juill. *Sem. Méd.* du 7 août. 4 OR + sur 20 tub. chirurgicales.
- RAILLIET. — 2 nouveaux procédés de diagn. experim. de la tub. *Rev. de la tub.*, 4 août 1907.
- GUÉRIN. — *R. méd. vét. d'Alfort*, août.
- MORO et DOGANOFF. — *Wien. Klin. Woch.*, 31. 1^{er} août 1907.
- MOULTON. — *Med. contemporanea*, 4 août. Lisbonne. OR chez 44 enfants.
OR — dans coxalgie suppurée et tub. ultime.
- AUBARET et LAFON. — *Gaz. hebdomadaire de méd.* de Bordeaux, 4 août.
- OPPENHEIM. — La réaction souligne l'individualité de l'affection scrofuleuse cutanée tandis que chez les tub. à peau saine nese produit que la papule normale.
- SOULIÉ. — *Bull. Méd.* 14 août. 34 OR + sur 50 malades ; 2 fois — chez moribonds.
- MALAN. — OR. *Rassegna di Terapià*, Agosto 14.
- URIARTE. — *Semana medica*, 33. 116 OR. 6 cachectiques — et un douteux.
- AUBARET et MAGNE. — *Journ. Méd.* Bordeaux, 15 août.
- METRAUX. — *Rev. méd. Suisse Romande*, 20 août. 68 OR. 25 + et un cachectique.
- LESNÉ et MARRE. — *La clinique*, 30 août. 63 OR. 35 OR + sur 36 tub. avérés
- MONGOUR et LAUDE. — *Bull. Méd.*, 4 sept. 14 OR + sur 47 enfants.
- NICOLLE. — Réaction à la tuberculine dans la lèpre. *Acad. des Sciences*, août 1907. *Sem. Méd.*, 4 sept. 1907.
- EPENSTEIN (H.). — *Med. Klinik.*, 1907, n. 36. Emploi des tuberculines successivement plus concentrées 1 0 0 de Höchst correspond à 0,2 0 0 de Calmette et atteint 2 et 4 0 0 jusqu'à ce qu'il obtienne une OR +. 39 OR + sur 40 cracheurs de bacilles. — 2 conjonctivites phlycténulaires. 1 kératite. Chez 76 indemnes aucune réaction à 1 0/0 et à 2 0/0 — 3 à 4 0/0. — Des 4 OR + 3 avaient eu de la conjonctivite.
- BANDLER et KREIBICH. — *Deuts. Med. Woch.*, 1907, n. 40.
- PIRQUET (V.). — *Med. Klinik.*, 1907, n. 39. L'OR est d'exécution plus facile mais peu recommandable à cause de la délicatesse de l'œil. Relation de 988 cas. Fréquence de la tub. latente dans l'enfance.
- LANGER. — *Verhandl. der Gesells. für Kinderheilk.*, 1907. CR avec tuberculine anc. à 25 0/0. Au moyen d'un vaccinstyle on met de l'eau sur la scarification de contrôle 7 CR + sur 42 enfants héréditairement tub. 1 seul sur 19 de parents sains. Desquamation épidermique nette du 5^e au 8^e jour.
- SIEGERT. — *Verhandl. der Gesells. für Kinderheilk.* Trouve souvent CR + lors d'hérédité tub.

- RIETSCHEL. — *Même source*, 1 CR + sur un nourrisson cliniquement tub. sur 89 nourrissons. — Chez 2 autres tub CR —. Discordance entre CR, SCR et l'agglutination.
- ENGEL et BAUER. — *Berl., Klin. Woch.*, 16 sept. 1907, n. 37. Sur 48 nourrissons 6 CR + dont 5 indemnes cliniquement et un nécropsiquement. — A observé des réactions retardées.
- OLMER et TERRAS. — *Presse Méd.*, 18 sept. CR n'existe pas chez tous les adultes. — Méthode moins sûre que l'OR avec tuberculine de Calmette Résultats douteux avec sol. à 1/2 0/0 de Comby.
- PIRQUET (V.). — Der diagnostische Wert der Kutanen Tuberkulin reaktion bei der Tuberkulose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen. *Wien. Kl. Woch.*, n. 38, 19 sept. 1907. La valeur diagnostique de la cuti-réaction à la tuberculine dans la tuberculose infantile contrôlée par 100 autopsies. Dans 52 autopsies CR et autopsies négatives. Des 32 enfants à CR + 31 fois lésions tuberculeuses, dans un cas hypertrophie ganglionnaire et adhérences.
- SALVOLINI. — OR alla tubercolina. *Riforma Med.*, 19 oct. 1907.
- EXCHAQUET. — OR. *Soc. méd. suisse*, 31 oct.
- FERRAND et JULES LEMAIRE. — *Presse méd.*, 28 sept.
- COMBY. — OR. *Arch. de méd. des enfants*, oct. 1907.
- BURNAUD. — OR chez l'enfant. *Soc. méd. Genève*, 9 oct.
- MANTOUX. — *Congrès méd. Paris*, oct. OR chez 200 enfants sains. *Rev. de la tub.*, février 1908.
- DENYS. — *Rev. internat. de la tuberc.*, oct. 24 tub. 24 OR +
- AUDÉOUD. — *Rev. méd. de la Suisse Rom.*, 20 oct. 611 OR.
- FRANKE. — *Deutsch Med. woch.*, n. 48, 1907. Ajoute du thymol à une sol. à 1 0 0. Des foyers tub. iriens ne reagissent pas en même temps.
- NAGELSCHMIDT. — Zur Diagnose und Therapie tuberkulöser Hautaffektionen. *Deutsch. Med. Woch.*, 3 oct. Inocule un nodule lupique avec tuberculine. Il en résulte une ulcération qui assure le diagnostic et la guérison par cicatrisation.
- CZERNY. — *Berl. Klin. Woch.*, 1907, n. 45. CR + chez tous adultes. CR — chez tous les nourrissons. — CR bonne à l'hôpital. Pour le praticien elle indique la tub. au moment il ne peut rien d'efficace contre elle.
- CALMETTE, BRETON et PETIT. — *Soc. de Biol.*, 12 oct.
- DUMAREST et ARLOING. — *Province Méd.*, 12 oct.
- BING. — *Deuts. Med. Woch.*, 12 déc.
- ALBEKER KARL. — *Gyógy anat.*, 6 oct. (Hongrois).
- JULES LEMAIRE. — Quelques points particuliers de la CR. *Soc. de Biol.*, 12 oct. et 19 oct. *Presse Méd.*, 2 nov. 1907, p. 713.
- LÉPINE et CHARPENEL. — *Soc. de Biol.*, 12 oct.

- LÉPINE. — *Soc. de Biol.* OR chez les aliénés.
- FISCHER. — *New-York Med. Journ.* 19 oct. Sur la CR.
- SCHUBERT. — *Muench. Med. Woch.* n. 50. 50 OR.
- ZAMBELLI. — CR e OR nei bambini. — *VI Congresso ped. ital.* ottobre 1907.
- MASSOLONGI. — *Riforma Med.* 47. *Deuts. Med. Woch.* 50. CR et OR moins fidèles que S. G. R.
- DUKER. — CR. *Weekblad Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde*, II, Niz. 1907.
- LIGNIÈRES et BERGER. — *Acad. des Sc.* 28 oct. 1907 et 25 nov. 1907.
- HIRSCHLER. — *Budapesti Orvosi Uj. Sag.*, 31 oct. CR donne trop de résultats +
- ALESSANDRI. — OR. *Gazz. Osped.* 10 nov. 1907.
- LENHARTZ. — *Muench. Med. Woch.*, n. 48. 2 CR + sur 15 tub. traités par la tuberculine. Réveil de la réaction.
- BAYET. — OR dans le lupus. *Soc. Belge dermat. et syphil.* 10 nov. 1907.
- BANDLER. — *Wien. Kl. Woch.*, n. 48. 38 Lupiques CR + fortes sauf 4 tub. miliaires des muqueuses. Usage thérap. Gonflement, ulcération et guérison avec une cicatrice plate.
- SCHLEISSNER. — *Wien. Kl. Woch.*, n. 48. 200 CR chez l'enfant : à préférer à SCR.
- PAINBLAN. — *Soc. méd. du Nord*. Nov. 4 cas d'OR thérapeutique.
- BOSC. — *Pédiatrie pratique*, 1^{er} nov. 1 OR — sur 36 enfants.
- NOBÉCOURT et MANTOUX. — *Soc. de Biol.* 1^{er} nov.
- MONGOUR et BRANDEIS. — Cytologie de l'exsudat. *Bull. Méd.* 6 nov.
- KRAUS, LUSENBERGER et RUSS. — Sur l'OR de Chantemesse. — *Wien. Kl. Woch.*, n. 45, 7 nov.
- JOANNOVICS et KAPSAMMER. — *Berl. Kl. Woch.*, 11 nov. — Pas de résultats chez cobaye.
- BEREND. — *Discussion Soc. Méd.* Budapest, 9 nov. 45 cas d'après Pirquet. Detre. 10 cas chirurgicaux CR bovine. 8 nouveaux-nés CR —
- FLESCHE. — *eod. loco*. 47 CR. — 29 CR + dont une avec autopsie négative.
- OKOLICSANYI et KUTHY. — *eod. loco*. CR — chez nombreux sanatoriés.
- FALUDI. — *eod. loco*. — 195 nouveaux-nés CR —. 126 mères CR +.
- HUTYRA. — *eod. loco*. CR trop sensible.
- PREISICH. — *eod. loco*. — 140 CR différentielles. — La CR fait défaut pendant la rougeole des tub. 15 CR — sur 36 scrofuleux.
- DEUTSCH. — *eod. loco*. — 43 CR chez orphelins, sur 20 hérédotub. 13 CR +, sur 20 non hérédotub. 6 CR —. Le Filtrat bovin n'a jamais donné de CR +
- GROSZ. — *eod. loco*. — CR + chez 15 tub. certains et 16 probables. CR — chez 5 tub. avancés et 29 enfants. 7 tub. traités depuis long-

- temps à la tuberculine ayant acquis un haut degré d'immunisation réagirent — 13 cas traités depuis peu réagirent +.
- DETRE. — *eod. loco.* — Démonstre la spécificité des réactions bovine et humaine. La CR. peut servir à l'analyse des différentes tuberculines.
- CANNATA. — CR. — *Gazz. Osp.* 17 nov. 1907.
- DUFOUR. — 200 OR chez enfants. *Soc. Méd. Hôp.* 22 nov. 1907.
- α) Absence d'OR à première épreuve n'implique absence de tub. —
 β) OR + après 2^e ou 3^e épreuve n'implique pas infirmation du 1^{er} résultat négatif.
- F. ARLOING. — *Soc. de Biol.* 23 nov. 1907.
- MICHELI et QUARELLI. — Ipersensibilita locale provocata dalla tubercolina. *Giorn. dell. R. Acad. med.* Torino, t. XIII, p. 9, 29 nov. 1907.
- LENOBLE, LE MOAL, GUICHARD, TOCHÉ. — *Soc. Méd. Hôp.*, 22 nov. 1907. 163 cas d'OR.
- SIMONIN. — OR chez les adultes, *eod. loco.* Discussion. Netter. Chauffard.
- VANDERHEYDEN. — CR et OR chez bovin. *Ann. méd. vét.*, nov. 1907. p. 611.
- MALAN. — Sul valore dell OR. *Gazz. Osp.* 16 nov. 1907.
- LESIEUR et CHALIER. — 200 cas d'OR. *Soc. méd. Hôp. Lyon*, 12 nov.
- MACHARD. — *Rev. Méd. Suisse rom.*, 20 nov. 1907. 48 cas d'OR.
- MERY, ARMAND-DEILLE, GIRY. — Note sur l'OR. *Soc. méd. Hôp.* 29 nov. 210 enfants. Autopsie confirment résultats positifs.
- COMBY. — OR à la tub. chez les enfants. *Soc. méd. Hôp.*, 29 nov. 1907. 300 cas.
- G. RAVIART. — OR en psychiatrie. *Soc. Biol.* 23 nov. 1907.
- DE MASSARY et P. WEIL. — OR. *Soc. Méd. Hôp.*, 29 nov. 6 déc. 1907.
- LESNÉ, GRIFFON, MORAX. — Même séance.
- SCHENCK et SEIFFERT. — *Muench. Med. Woch.*, n. 46, 12 nov. 1907. 100 OR d'après méthode progressive d'Eppenstein.
- LÉON PETIT. — Le diagn. de la tuberculose par l'OR. Thèse de Lille. Masson, Paris.
- S. KOHN. — *Berl. Klin. Woch.*, 47, 28 nov. 1907. 310 OR. Les typhiques réagissent très souvent +.
- DE BEURMANN. — CR prolongée chez un lupique, *Soc. franc. dermat. et syphil.*, 5 déc. 1907.
- KÜHLER. — *Deutsch. med. Woch.*, 12 déc. 1907, n. 50. 160 OR avec doses progressives.
- BLÜMEL et CLARUS. — *Med. Klinik.*, 1907, n. 50, 15 déc. 93 OR avec la méthode d'Eppenstein.

ARONADE. — *Med. Klinik.*, 22 déc. 1907, n. 51. 45 CR — sur 46 nourrissons; 17 autopsies négatives. 22 CR + sur 100 enfants. 2 CR — chez 2 tuberculeux immunisés par la tuberculine. Préfère CR à SCR.
 KLIENEBERGER. — *Muench. Med. Woch.*, 24 déc. 1907, n. 52. 7 OR — sur 17 phtisiques. — 78 0 0 des non tub. réagissent à la suite d'insufflations répétées.

WIENS und GÜNTHER. — *Eod. loco.*

MAININI. — *Eod. loco.* 208 cas de CR. — 100 OR comparées. L'OR semble indiquer une tuberculose active tandis que la CR indiquerait des foyers latents.

Biologie Méd. Billon., déc. 1907.

EYRE, WEED, HERTZ. — *Lancet*, 24 déc. 1907, p. 1572. OR of Calmette.

MAC LENNAN. — OR. — *British. Med. J.* 2449, 7 déc.

G. ETIENNE. — OR chez le vieillard. *Soc. Méd. Hôp.*, 6 déc. 1907. *Journal des Praticiens*. OR. déc. 1907.

GUINON et REUBSAET. — OR. *Soc. Pédiatrie*, 17 déc. 1907.

COMBY. — *Même séance.*

J. LEMAIRE. — Sur l'innocuité relative de l'OR. *Même séance.*

C. V. PIRQUET. — Kutane und Konjunktivale Tuberkulin Reaktion. *Handb. d. Technik und Methodik der Immunitäts forschung*, déc. 1907. Une grande partie de la bibliographie a été empruntée à cet excellent mémoire ou contrôlée là.

MARAGLIANO. — *Gazz. Osp.* 5 déc. 1907.

MASEUTI E BIEY. — OR *Rass di bacterio-opo-siero-terapia*, déc. 1907.

CALZOLARI. — Tuberculino diagn. génital. *Accad. med. e Nat. di Ferrara*, 15 déc. 1907.

1908

ANTONIO D'ANDRADE. — OR de Calmette. *Gaz. dos Hospitaes do Porto*, janv. 1908.

PIERONI. — La CR e OR nella diagn. della tub. dei bovini. *G. d. R. Soc. Veter. ital.* 4 janv. 1908.

FEER. — Die Kutane Tuberkulin probe (V. Pirquet) im Kindesalter (Heidelbergl). *Muench. Med. Woch.*, n. 1, p. 6, 7 janv. 1908. 344 CR, 24 + sur 25 tub. certaines. 14 CR + sur 28 douteux. 27 + sur 291 improbables. — 3 + sur 112 nourrissons. — Préfère CR à OR pour les enfants. 3 autopsies positives précédées de CR — .

BLUM. — Ueber den Wert der OR für die Diagn. der Tub. Valeur diagn. de l'OR. *Muench. Med. Woch.*, n. 2, 14 janv. 1908, p. 60. Souvent superposition de la clinique et de l'autopsie. Absence n'exclut pas tub.

ROSENBERG. — Die progn Bedeutung der OR und CR. *Berl. Klin. Woch.*, n. 2, p. 65.

SCHRÖDER und KAUFMANN. — Ueber den Wert der OR bei Tub. als diagn. Hilfsmittel. Valeur diagn. de l'OR. *Muench. Med. Woch.*, n. 2, p. 62. 11,3 0 0 de tub. avérés, 48,6 0 0 de tub. douteux, 87,3 0 0 de tub. improbables ne réagissent pas. Renouveler les instillations chez les douteux. *Muench. Med. Woch.*, n. 2.

WOLFF EISNER — Ueber OR. Remarques sur les mémoires de Mainini. Wiens et Günther, Klineberger et Feer. — OR n'est pas un pont aux ânes ! La tuberculine de Höchst est 10 fois trop forte. Prendre le test spécial de Höchst ou tub. de Koch à 1 0/0.

KENTZLER. — Über differenzierende kutan Tuberkulinreaktionen bei Erwachsene. *Wien. Klein Woch.*, n. 1, 1908, p. 14. 181 épreuves différentielles. 98 0 0 CR + chez tub. certains. 34 0 0 chez tub. douteux. La réaction est trop sensible. Réaction aux filtrats dans la 1 2 des cas : humain dans 20 0 0, bovin dans 6 0 0, mêlé dans 8 0/0. Types de Detre non confirmés chez l'adulte.

MORELLI. — Ueber kutane und konjunctivale Tuberkulinreaktion. *Wien. Klin. Woch.*, n. 3, 1908, p. 83.

CR + chez 96 0/0 de tub. certains OR + chez 86 0 0

CR + chez 72 0/0 de tub. chirurgie. OR + chez 63 0 0

CR + chez 42 0/0 de tub. douteux OR + chez 42 0/0

CR + chez 22 0/0 de non tub. OR + chez 14 0/0

CR plus sensible plus sûre.

TREUPEL. — Kurze Bemerkung zur OR bei Tub. Remarques sur OR. *Muench. Med. Woch.*, n. 2, 14 janv. 1908, p. 66. A confirmé OR par SCR. Reviviscence.

GOEBEL. — Erfahrungen mit der V. Pirquetschen kutanen Tuberkulinreaktion. Sur la CR. de V. Pirquet. Bon moyen diagn. de tub. récente chez enfants de 1-12 ans. Si CR manque plusieurs fois absence de tub. *Muench. Med. Woch.*, n. 4, 26 janv., p. 166.

DAMASK. — Über Bedeutung der OR auf Tuberkulin. Sur la valeur de l'OR. *Wien. Kl. Woch.*, n. 4, p. 121. OR + signifie tub. récente. OR — élimine tub. sauf pour cachectiques et tub. en traitement tuberculeux.

SCHENCK. — Ueber die diagn. Bedeutung der OR bei tub. Valeur diagn. de l'OR. *Deutsch. Med. Woch.*, 9 janv. 1908, p. 52. Cent. OR.

LAUTHIER. — Nouveau procédé de CR à la tub. chez l'homme. *Soc. Biol.*, 7 janv. 1908.

DVIELS (Fr.). — Zur Kenntnis der kutane Impfpapier bei der T. diagn. nach V. Pirquet. *Med. Klinik.*, 1908, n. 2.

KOPEC (T.) et ZEMBRZUSKI (S.). — Sur la CR chez nourrissons. *Gazeta Lekarska*, 18-25 janv. 1908. 2 CR + sur 198. — 4 fois tub. à l'autopsie.

WOLFF-EISNER et TEICHMANN. — Die progn. Bedeutung der conj. und cut. Tub. reakt. Valeur pronostique. *Berl. Klin. Woch.*, n. 2, 13 janv. 1908, p. 65.

WOLFF-EISNER. — Die differenzierenden Kutantuberkulin R. *Wien. Klin. Woch.*, n. 5, 1908, p. 149. — Attribue peu d'importance aux recherches de Kentzner. Ses filtrats humains trop faibles. Ses filtrats bovins provenaient de pommelière. — La filtre retient des principes toxiques si l'on obtient chez un malade avec tuberculine des bacilles bovins.

Dilution 1 : 10	+++ avec tub. de bac. humains	Dil. 1 : 1.10	++
1 : 100	++	1 : 1.00	+
1 : 1.000	+	1 : 1.000	—

on doit conclure à la nature bovine du bacille infectant. OR montre un processus en activité. CR des processus actifs et latents.

ARLOING (F.) et DEBOMBOURG. — OR et séro-agglutination bacillaire. *J. de Physiol. et Pathol. gén.*, 15 janv.

WALKER. — Calmette's OR to Tub. 244 cas. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* (Chicago), 25 janv. 1908, 4, p. 259.

FRITZ LEVY. — Ueber die konjunktivale Tuberkulinreaktion. *Deutsch. Med. Woch.*, n. 3, 16 janv. 1908.

CALMETTE. — L'ophtalmo-diagn. de la tub. et son rôle dans la défense sociale antitub. *Bull. Méd.*, n. 5, 1908.

DELORMÉ. — Discussion. *Bull. Acad. Méd.*, 14 et 21 janv., 4 et 11 févr. 1908.

COMBY (J.). — OR et CR chez les enfants. *Soc. Méd. Hôp.*, 24 janv. 1908, p. 108.

KRAUSE et HERTEL. — OR. *Med. Klinik.*, n. 4, 26 janv. 1908.

F. ARLOING. — L'OR est-elle spécifique ? *Soc. Biol.*, 25 janv. 1908.

DETRE. — Differentielle Tuberkulinreaktionen. *Wiener Klin. Woch.*, n. 6, 1908, p. 173.

WOLFF-EISNER. — Die Ophtalmo und Kutan Diagnose der Tub. *Stuber. Würzburg*, janv. 1908.

STADELMANN et WOLFF-EISNER. — Die diagn. progn. und theoretische Bedeutung der Reaktion. Valeur diagn. pron. et théorique des réactions à la Tub. — *Deuts. Med. Woch.*, n. 5, 30 janv. 1908.

ETIENNE. — Sensibilisation à l'OR persistant longtemps après éradication des foyers tub. Réunion biol. Nancy. CR. *Soc. Biol.*, 27 janv. 1908.

MORO. — Ueber eine diagn. verwertbare Reaktion der Haut auf Einreibung mit T. salbe. *Muench med. Woch.*, 7 janv. et 4 févr. 1908.

D'AMORE. — Intorno al valore diagn. dell OR. *Riforma Med.*, 3 févr. 1908.

- JUNKER. — La CR de Pirquet chez l'adulte. *Muench. Med. Woch.*, n. 3, 14 fév. 1908, p. 218. 150 cas. 41 CR + sur 44 avec bacilles. — 75 + sur 77 chez Tub. probables sans bacilles. 14 + sur 16 douteux. — 1 + sur 5 improbables. — 8 — sur 8 vierges de Tub. sauf 2 avec T à 25 0/0. — Donc réaction chez tous les Tub. certains cliniquement et bactériologiquement.
- GAUPP. — Ueber die OR auf Tub. 100 OR. *Deuts. Med. Woch.*, n. 7, 13 fév. 1908, p. 275.
- M. WOLFF. — Kutane Konjunktivale und Subkutane Tub. injektion. *Berl. Kl. Woch.*, n. 6, 10 fév. 1908. Se rallie à SCR.
- STADELMANN. — Ueber Kutane und Konjunkt. Tub. anwendung. Sur l'OR et la CR. *Deuts. Med. Woch.*, n. 7, 13 fév. 1908. — OR processus actif CR. processus inactif. — Réveil des réactions.
- TESTI. — OR nella diagn. di Tub. — *Riforma Med.*, n. 6, 10 fév. 1908.
- PLEHN. — Die OR auf T als diagn. Hilfsmittel. *Deuts. Med. Woch.*, 20 fév. 1908, p. 315. N'est pas partisan de la généralisation du procédé dans la pratique.
- J. CITRON. — Die wissenschaftliche und prakt. Bedeutung der Ophthalmodiagn. der Tub. *Deuts. Med. Woch.*, n. 14, 20 fév. 1908. Valeur scientifique et pratique de l'OR.
- HEIM et JOHN. — Allergie und Tuberkulin filtrat proben nach Pirquet Detre. 145 Fälle *Wien. Kl. Woch.*, n. 8, 20 fév. 1908, p. 253. 66 Tub. CR + sauf 2 cachectiques, 4 types de réaction : 1° Koch seule, 19 cas ; 2° Koch filtrats humain et bovin, 15 cas ; 3° Humain Bovin, 15 cas ; 4 Bovin humain 34 cas (Tub. chirurgie, surtout).
- KUSS. — *Bull. Méd.*, 12 fév. 1908. L'opinion de W.-Eisner sur valeur séméiologique d'OR et de CR.
- ANGELO BRAGA. — L'OR di Chantemesse nella diagnosi del Tifo. *Riforma Medica*, 17 fév. 1908.
- WEBER. — Der Tierversuch bei der Diagn. tub. Erkrankungen. Inocul. sous-cut. chez l'animal. Avec bacilles du smegma. *Muench. Med. Woch.*, 18 fév. 1908.
- F. REUSCHEL. — Vergleichende Bewertung der Tuberkulinreaktion im Kindesalter. *Muench. Med. Woch.*, 18 et 25 fév. 1908, pp. 326 et 397. Contrôler la CR par réaction à la piqure.
- SLATINEANO et DANIELOPOL. — Sensibilisation à l'infection tub. par une injection préalable de tuberculine. Bucarest. *Soc. Biol.*, 20 fév. 1908, p. 418.
- COZZOLINO. — Réaction à la T. et sa valeur diagn. dans la tub. des enfants. *Riv. di Clin. Pediatrica*, fév. 1908. Vol. VI. Fasc. 2. — Pirquet et Calmette ne peuvent détrôner SCR inoffensive et fidèle.

- PARKES WEBER. — GIBB, DAMVILLE ROSE. Sur l'OR. *British Med. J.*, 15 et 22 févr. 1908, pp. 386 et 443.
- CITRON, PICK, NOEGGERATH, S. COHN, M. WOLFF, F. LÉVY, W.-EISNER, STADELMANN, MÖLLER S. LÉVI, CASPER, KRAUS. — Discussion. *Soc. Méd. int. Berlin*, 16 déc. 1907, 6-20 janv., 3 févr. 1908.
- DEBELUT. — OR à la Tub. *Thèse Paris*, n. 69.
- DECLERC. — OR, CR. SCR en psychiatrie. *Thèse Paris*, n. 123.
- FOURMENTIN. — Ophtalmo-diagn. de la Tub. chez l'enfant. *Thèse Paris*, n. 124 (19 févr.)
- FENZIE VISONA. — OR di Calmette. *Gazz. Osped. e Cliniche*, n. 44, 1908.
- TEDESCHI. — La varietà di reazione con tub. di diversa orig. *La Pediatria*, n. Febbraio, 1908.
- ZANIBONI. — OR di Calmette. *Polieclinico*, 1908.
- CALMETTE et BRETON. — Sur l'absorption rectale de la tub. *Soc. Biol.*, 1^{er} févr. *La Clinique*, 1^{er} mars 1908.
- MAC CAMPBELL et WHITE. — OR in cattle (bovidés). *Journ. of exper. Med.*, 1^{er} mars 1908.
- J. LIGNIÈRES. — Sur un nouveau mode de CR chez l'homme. *Centralbl. f. Bakter. Origin.*, 10 mars 1908, p. 373.
- REESER. — Das Tuberkuln *cod. loco*, p. 149. — 4.700 injections chez les bovidés. Pas de certitude absolue.
- NECKER et PASCHKIS. — Die diagn. Verwerthbarkeit der CR in der Urologie. *Wien. Kl. Woch.*, 5 mars 1908, p. 316. Appoint diagn. quand bacilles manquent dans les urines.
- BING. — Ueber den Werth der Pirquet'schen und der Wolff Calmette'schen Reaktion im Kindesalter. *Berl. Kl. Woch.*, n. 11, 16 mars 1908, p. 546. Préfère CR pour enfants, rejette OR chez les scrofuleux. CR + indique tub. CR — n'exclut pas tub. Statistique importante.
- SAKORRAPHOS. — OR est-elle spécifique? *Soc. Biol.*, 7 mars 1908.
- LANFRANCHI. — Contributo al valore diagn. della CR del Lignières nella tub. bovina. *La clin. vétér.*, 7 mars 1908.
- VALLÉE. — OR et non accoutumance à la tub. *Acad. des Sc.*, 20 janv. 1908 et *Rev. gén. méd. vét.*, 15 mars 1908, p. 318. — Véritable sensibilisation de l'œil sollicité quand on répète instillations.
- ENTZ. — Ueber das Verhalten der Menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Gifstoffe. *Wien. Kl. Woch.*, 19 mars 1908, p. 379.
- MARIE et TIFFENEAU. — Note sur la sensibilité des animaux à la T. *Soc. Biol.*, 21 mars 1908, p. 501.
- H. MARTEL. — Application de méthode de V. Pirquet du diagn. de la morve chez l'homme. *Soc. centr. méd. vét.*, juill. 1907 et *Berl. Kl. Woch.*, n. 9, 2 mars 1908, p. 451.
- V. PIQUET. — *Berl. Kl. Woch.*, n. 9, p. 457, 2 mars 1908. Zur Diskus-

- sion, etc. Réclame la priorité : sur la méthode graphique pour l'appréciation quantitative et temporaire d'inflammations cutanées : sur la distinction des réactions tardives et précoces, etc.
- SROERK. — Bemerkungen zur Präzipitation bei Tuberculose. *Wien. Kl. Woch.*, n. 9 et 11, pp. 282, 364.
- AUSSET. — 300 cas d'OR. *Acad. Méd.*, 3 mars 1908 et *Pédiatrie Pratique*, 4^{er} 15 avril 1908 et *Revue de Méd.*, 10 avril.
- FERTL. — Der Wert und die Bedeutung der OR mit besonderer Rücksichtnahme auf die militärische Verhältnisse. *Wien. Kl. Woch.*, n. 11, p. 361.
- HEINEMANN. — Vergleichende Untersuchungen (Recherches comparatives sur l'OR et la réaction de Moro). *Muench. Med. Woch.*, n. 11, 17 mars 1908, p. 556.
- SCHICK. — CR bei Impfung mit Diphtherietoxin. *Muench. Med. Woch.*, n. 10, 10 mars 1908, p. 504.
- WILDBOLZ. — OR et CR chez l'animal. *Berl. Kl. Woch.*, 16 mars 1908.
- S. ARLOING et THIÉVENOT. — L'infection tuberculeuse et le diagn. de la tub. par les moyens révélateurs. *Acad. des Sc.*, 16 mars 1908.
- FR. HAMBURGER. — Ueber den Wert der Stichreaktion nach tub. injektion. *Wien. Kl. Woch.*, n. 12, 19 mars 1908.
- STEPHENS, LECKY, WOODCOCK (Calmette's OR). — *British Med.*, 28 mars 1908.
- CALMETTE, MASSOL, BRETON. — Les propriétés lécithinophiles du bacille tub. et de la tuberculine. *Acad. des Sciences*, 30 mars 1908.
- RENON. — L'OR et la tuberculinothérapie. *Soc. d'études scientif. sur la tub.*, mars 1908.
- ORSZAG. — OR dans la typhoïde. *Dents. Med. Woch.*, 15, p. 647.
- ROMME. — A propos de la spécificité des CR. *Presse Méd.*, 4 avril 1908.
- LORENZI. — Appunti sui nuovi metodi di diagn. della tub. *La Pediatria*, avril 1908.
- LAFFET, DUPONT et MOLINIER. — Rhino réaction. *Soc. Biol.*, 7 avril 1908, p. 702.
- TEDESCHI et LORENZI. — Prime esperienze di ottalmo e dermo reazione con tuberculine di diversa origine. *La Pediatria*, avril 1908. Dualité humaine et bovine des tuberculoses. Index bibliographique.
- CASSOUTE. — OR chez nourrissons. *Arch. Med. des Enfants*, n. 4, avril 1908.
- LINK. — CR avec cultures tuées de Typhus Paratyphus et Coli. *Muench. Med. Woch.*, n. 14, 7 avril 1908.
- LÜDKE. — Tuberkulin und Antituberkulin. *Muench. Med. Woch.*, n. 15-16, 14 et 21 avril 1908, pp. 738-836.
- HARRISSON BUTLER. — OR. *British Med. J.*, 18 avril 1908.

- WALTER HAMBURGER. — *The J. of the Amer. Med. Assoc.* (Chicago), n. 17, 25 avril 1908 (OR de Chantemesse).
- EINSTEIN et ROSENFELD (Stuttgart). — CR chez l'enfant. *Monatsch. f. Kinderheil. K.*, avril 1908. Résultats de CR valent ceux des autres méthodes. Simplicité, innocuité 67 cas
- COHN (S.). — Ueber lokale Tub. Ueberempfindlichkeit der Conjunctiva. (Hypersensibilité locale à la Tub.). *Berl. Kl. Woch.*, n. 17, 27 avril 1908, p. 835.
- PIRQUET (V.). — Ueber das Verhalten der menschlichen Haut gegen bakterielle Giftstoffe. Réponse à Entz. *Wien. Kl. Woch.*, n. 17, p. 623.
- ENTZ. — Réponse. *Wien. Kl. Woch.*, n. 18, p. 633.
- ROSENBACH. — Beitrag zur OR. *Berl. Kl. Woch.*, n. 18, 4 mai 1908, p. 885.
- PERMIN et BARTHOLMY (Copenhague). — Contrib. diagn. et pron. à l'étude de CR. *Rev. Intern. de la Tub.* Mai 1908.
- ARLOING (F.). — Mécanisme et valeur spécif. de l'OR. *Soc. Biol.*, 2 mai 1908.
- CALMETTE et GUÉRIN. — Sur la valeur spécif. de l'OR. *Soc. Biol.* 23 mai 1908.
- KOEPPE. — Congrès de pédiatrie de l'Allem. du Sud. Francfort, 15 déc. 1907. *Monatsch. für Kinderheilkunde*, mai 1908, p. 124. Nourrissons nombreux ont réagi à CR.
- CURSCHMANN (Mayence). — *Eod. loco*. CR. peu de valeur chez l'adulte.
- MITULESCU (Bucarest). — Beiträge zum Studium der OR. *Wien. Kl. Woch.*, n. 20, p. 727. A comparé des tuberculines diverses.
- KLIENBERGER. — L'OR. n'est pas une méthode actuellement pratique. *Deutsch. Med. Woch.*, n. 18, 5 mai 1908, p. 777. Le fait d'hypersensibiliser l'œil par une seule instillation discrédite la méthode. CR est inoffensive.
- MORO. — Pathogénie de la CR. *Monatsch. f. Kinderheilk.*, mai 1908.
- COMBY. — *Soc. Méd. Hôp.*, 16 mai. *Bull. Méd.* La CR. à la tub.
- APERT. — CR. *Soc. Méd. Hôp.*, 22 mai 1908.
- EMMERICH. — Réactions de Von Pirquet et de Moro chez l'adulte. *Muench. Med. Woch.*, n. 20, 19 mai 1908, p. 1066. Moro plus facile mais moins sensible.
- La Correspondance Méd.* OR et CR avril mai.
- RICKLIN. — *Rev. internat. de clin. et therap.*, 15 mai, 15 juin 1908.
- UMBER. — *Muench. Med. Woch.*, 26 mai 1908.
- FREUND. — Ueber CR und OR bei Gesunden und Kranken. OR semble supérieure à CR pour dépister Tub. floride chez l'adulte. *Wien. Med. Woch.*, n. 22-23, juin 1908, pp. 1241 et 1302.
- DIETSCHY. — Ophthalmo-cytodiagnostic. *Muench. med. Woch.*, n. 24,

16 juin 1908. Oscillations typiques de la leucocytose pendant la réaction.

V. PIQUET. — *Soc. méd. de Vienne*, 20 juin 1908. CR dans la rougeole. CR en séries. Les effets de la CR ne s'additionnent pas. *Sem. méd.*, 24 juin, p. 342.

M. VILLARET et L. TIXIER. — Le diagnostic de la Tuberculose par les méthodes d'investigation récentes et en particulier par les réactions à la tuberculine. *Rev. de la Tub.*, juin-juill. 1908.

HAMMERSCHMIDT. — *Med. Klinik.*, 7 juin 1908. Emploi simultané de l'OR et de la CR.

HAMBURGER. — Ueber die Wirkung des Alttuberkulins auf den Tub. freien Menschen. Action de la Tub. anc. sur l'homme vierge de tub. *Muench. Med. Woch.*, 9 juin 1908, p. 1220.

Bibliographie des accidents de l'oculo-réaction.

STEPHENSON SYDNEY. — *The ophthalmoscope*, 1^{er} déc. 1907. *British med. Journal*, oct. 1907. Conjonctivites follicul. prolongées.

BUCH. — *Müncb. Med. Woch.*, n. 50. Conjonctivite hémorragique.

DEUTSCH (*Budapest Congrès du 9 nov.*). — Conjonctivites graves.

KETLY. — *Eod. loco*. Conjonctivites graves

SCHENCK et SEIFFERT. — *Muench. Med. W.*, 46 1907. Conjonctivites prolongées, phlycténules. Injection ciliaire.

WIENS et GÜNTHER. — *M. M. W.*, 32, 1907. Conjonctivite prolongée. Phlyctènes. Ecchymoses fortes.

BARBIER. — *Soc. Méd. Hôp.*, 6 déc. 1907. Conjonctivo-kératite grave après O. R.

RÉNON. — *Même séance*. Kératite interstitielle. Iritis. Kératite.

DE LAPERSONNE. — *Presse Méd.*, n. 99, déc. 1907, p. 797. Innocuité de l'OR malgré quelques accidents. Kératite ulcéreuse avec irido-choroïdite. Accidents graves quand lésion préexistante de l'œil.

PLEHN. — *D. M. W.*, 20 févr. 1908. Kératite phlycten. — Kératite sérieuse. Chemosis.

AUDEOUD. — *Bull. Méd.*, 20, XI, 1907. Elévations thermiques suite d'OR.

EPDENSTEIN. — Conjonet. phlycténul. *Med. Klinik.*, 1907, n. 36.

CHILE. — *Roussky Vratch*, 1908, n. 13. OR dans le trachome. Valeur diagn., mais aggrave les lésions d'abord.

TROUSSEAU. — Dangers de l'OR. *J. de Méd. et Chir. pratiques* de Lucas. Championnière. Art. 24863. Irido-choroïdite.

KALT. — *Soc. d'ophtalm.*, 8 oct. 1907. Irido-choroïdite et scléro-Kératite.

TERRIEN. — *Eod. loco*. Conjonctivite folliculaire d'aspect tuberculeux.

PAUL VAN DURME et EVARISTE STOCKÉ. — Lésions ocul. tardives. *Presse Méd.*, 14 mars 1908.

- MARÉCHAL, WIBO, MATAGNE, WODON. — *Policlín. centr. Bruxelles*, avril 1908. Les dangers de l'OR.
- WALDSTEIN. — Remarques d'un oculiste. Aggravation des affections oculaires. *Prager Med. Woch.*, 27 févr. 1908.
- CASSOUTE. — *Arch. Méd. Enfants*, avril 1908, p. 244. Taie indélébile au centre de la cornée.
- BAZY. — Photophobie. Larmoiement. *Soc. Chir.*, juill. 1907.
- RECLUS. — Kératite ulcéreuse (in Th. Debelut).
- OPPERT. — Conjonctivites prolongées.
- NETTER. — *Soc. Méd. Hôp.*, 29 nov. 1907.

300 Indications environ.

LÉGENDES

Figure 1. — Portion de la coupe de cuirasse qui intéresse l'encoeche déterminée par le trait de scarification (faible grossissement).

On remarque la dépression nettement creusée par la scarification. La plaque épidermique est cicatrisée et un épiderme mince s'est reformé. Dans l'intérieur de la coupe on trouve des coagulations séroneuses emprisonnant des leucocytes. La croûte séroencrocytique ancienne, étalée à la surface, est plus dense que le bouchon séreux qui se trouve au fond de l'infundibulum.

De part et d'autre du trait de scarification on voit les papilles très tuméfiées et acromateuses. En raison de l'edème elles apparaissent claires. Les papilles de droite sont coupées obliquement.

Le corps papillaire est infiltré d'éléments cellulaires. Au-dessous du trait de scarification, à la limite de la couche réticulaire et du derme se voient deux nodules arrondis dont les éléments sont disposés concentriquement par rapport à une tache claire. Cette tache claire correspond à la coupe de vaisseaux sanguins et le nodule au manchon périvasculaire de cellules infiltrées. Tout à fait à la limite de la figure, en bas et au-dessous des nodules périvasculaires, on voit un infiltrat plus dense et plus irrégulier qui est le prolongement superficiel des importants foyers inflammatoires dermiques que nous avons signalés dans notre description.

Figure 2. — (Immersion) Correspond à la couche réticulaire sous-papillaire. Elle est orientée différemment de la précédente, l'épiderme serait à droite de la figure prolongée, le derme à gauche. En 6 se voient les extrémités de deux cônes interpapillaires dont les cellules épidermiques commencent à être envahies par une exocytose de mononucléaires.

Il ne s'agit pas ici d'un foyer inflammatoire principal mais d'une zone infiltrée reliant entre eux des foyers inflammatoires plus denses.

On remarque la prédominance des mononucléaires dans tout le champ de la figure. Un capillaire sanguin qui occupe à peu près le centre ne contient guère que des mononucléaires. Il ne contient en outre que deux éosinophiles et 3 hématies. Certains des mononucléaires répandus si abondamment commencent à prendre le type de cellule germinative de Flemming. (1) beaucoup ont acquis ce type de la manière la plus nette. (2) Une cellule germinative de Flemming se trouve même en karyokinèse (3) Les autres formes cellulaires sont beaucoup moins nombreuses : quelques polynucléaires neutrophiles, notamment en bas à gauche de la figure, un grand mononucléaire à type de macrophage en 3, une mastocite du tissu conjonctif en 4. Une autre mastocite allongée près et à gauche d'une grande cellule germinative de Flemming, elle-même située à gauche du grand capillaire sanguin.

Remarque en outre que l'hypertrophie des cellules endothéliales des capillaires modérée ainsi que la tuméfaction des cellules endothéliales des capillaires sanguins.

LÉGENDES

Figure 1. — Portion de la coupe de cutiréaction qui intéresse l'encoche déterminée par le trait de scarification (faible grossissement).

On remarque la dépression nettement creusée par la scarification. La plaie épidermique est cicatrisée et un épiderme mince s'est reformé. Dans l'infundibulum et au-dessus de lui se trouve des coagulations sérofibrineuses emprisonnant des leucocytes. La croûte séroleucocytaire ancienne, étalée à la surface, est plus dense que le bouchon séreux qui se trouve au fond de l'infundibulum.

De part et d'autre du trait de scarification on voit les papilles très tuméfiées et œdémateuses. En raison de l'œdème elles apparaissent claires. Les papilles de droite sont coupées obliquement.

Le corps papillaire est infiltré d'éléments cellulaires. Au-dessous du trait de scarification, à la limite de la couche réticulaire et du derme se voient deux nodules arrondis dont les éléments sont disposés concentriquement par rapport à une tache claire. Cette tache claire correspond à la coupe de vaisseaux sanguins et le nodule au manchon périvasculaire de cellules infiltrées. Tout à fait à la limite de la figure, en bas et au-dessous des nodules périvasculaires, on voit un infiltrat plus dense et plus irrégulier qui est le prolongement superficiel des importants foyers inflammatoires dermiques que nous avons signalés dans notre description.

Figure 2. — (Immersion) Correspond à la couche réticulaire sous-papillaire. Elle est orientée différemment de la précédente, l'épiderme serait à droite de la figure prolongée, le derme à gauche. En 6 se voient les extrémités de deux cônes interpapillaires dont les cellules épidermiques commencent à être envahies par une exocytose de mononucléaires.

Il ne s'agit pas ici d'un foyer inflammatoire principal mais d'une zone infiltrée reliant entre eux des foyers inflammatoires plus denses.

On remarque la prédominance des mononucléaires dans tout le champ de la figure. Un capillaire sanguin qui en occupe à peu près le centre ne contient guère que des mononucléaires. Il ne contient en outre que deux éosinophiles et 3 hématies. Certains des mononucléaires répandus si abondamment commencent à prendre le type de cellule germinative de Flemming, (1) beaucoup ont acquis ce type de la manière la plus nette. (2) Une cellule germinative de Flemming se trouve même en karyokinèse (5) Les autres formes cellulaires sont beaucoup moins nombreuses; quelques polynucléaires neutrophiles, notamment en bas et à gauche de la figure, un grand mononucléaire à type de macrophage en 3, une mastzelle du tissu conjonctif en 4. Une autre mastzelle allongée près et à gauche d'une grande cellule germinative de Flemming, elle-même située à gauche du grand capillaire sanguin.

Remarquer en outre que l'hypertrophie des cellules conjonctives fixes est modérée ainsi que la tuméfaction des cellules endothéliales des capillaires sanguins.

